



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO: ESTUDO RETROSPETIVO

ANDREIA FILIPA BRÁS AMBRÓSIO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Dra. Ana Clotilde de Oliveira Teixeira Alves

ORIENTADOR

Dra. Ana Clotilde de Oliveira
Teixeira Alves

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2014

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO: ESTUDO RETROSPETIVO

ANDREIA FILIPA BRÁS AMBRÓSIO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Dra. Ana Clotilde de Oliveira Teixeira Alves

ORIENTADOR

Dra. Ana Clotilde de Oliveira
Teixeira Alves

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2014

LISBOA

Dedicatória

Ao meu avô Manuel.

Agradecimentos

À Dra. Ana Clotilde Alves por aceitar ser minha orientadora, por tudo o que me ensinou, pela confiança depositada, pela motivação constante, pela amizade e por todas as oportunidades que me proporcionou.

À Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito por me ter orientado na escolha do tema desta dissertação e pelo esforço que fez para me apoiar.

Ao Professor Doutor José Henrique Duarte Correia pela disponibilidade, pela paciência e pela confiança que me transmitiu.

A toda a equipa do Hospital Veterinário SOSvet por me terem proporcionado o melhor estágio que poderia ter tido. À Susana e à Teresa pelo companheirismo, pela disponibilidade para esclarecerem todas as minhas dúvidas, por tudo o que me ensinaram e por me fazerem sentir parte da equipa. À Sara pela exigência e por me fazer dar sempre o meu melhor. À Lili por todo o incentivo e confiança que me transmitiu e pelos bons momentos que partilhámos. À Sónia por estar sempre disponível e por me ter ajudado na recolha de dados para esta dissertação. À Paula pela sua boa disposição.

À Dra. Cláudia Rodrigues e à Dra. Marta Ameixoeira pela colaboração nesta dissertação e por estarem sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas.

A todos os meus colegas de curso que tornaram estes cinco anos inesquecíveis. Em especial à Sandra e à Sara pela amizade e pelos bons momentos que vivemos.

A toda a minha família por serem o meu apoio. À minha tia Rosa e ao meu tio Afonso, por tudo aquilo que são e fazem por mim. À minha avó Maria Francisca, por todo o carinho e preocupação, por acreditar em mim e pela motivação que me transmite. À minha irmã por estar sempre ao meu lado e por ter sempre uma palavra de incentivo. Aos meus pais, porque sem eles este sonho não seria possível. Obrigada por todo o vosso apoio, pelos sacrifícios que fizeram para nunca me faltarem. Obrigada por serem incansáveis, pelo orgulho que sentem, pela confiança e por me darem a liberdade de escolher o meu caminho, sabendo que estarão sempre ao meu lado.

Ao David por fazer parte da minha vida, pelo amor incondicional, pela compreensão e por estar sempre presente nos bons e maus momentos. Obrigada pela confiança e por acreditares sempre que consigo.

Ao Óscar, meu fiel companheiro de quatro patas, por todo o carinho e alegria que me dá, pela companhia nas longas horas de estudo e por ser o melhor cobaia de todos.

RESUMO

Hiperaldosteronismo primário em felinos: estudo retrospectivo

O hiperaldosteronismo primário é uma endocrinopatia que se caracteriza pelo excesso de produção de aldosterona. Esta hipersecreção deve-se à síntese autónoma de aldosterona, isto é, independente da estimulação pelo sistema renina-angiotensina, por células adrenais hiperplásicas ou neoplásicas.

Apesar de ainda não existirem estudos sobre a prevalência exata da doença, sabe-se que é uma doença mais comum do que inicialmente se julgava e mais frequente em felinos do que em canídeos. Afeta sobretudo felinos de idade média a avançada, com idade média a rondar os 13 anos.

O excesso de aldosterona sintetizada leva ao aparecimento de hipertensão sistémica e/ou hipocaliémia, que originam, respetivamente, fraqueza muscular e alterações oculares, sinais típicos desta doença.

Nesta dissertação foram estudados quatro casos de felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário. Os sinais clínicos mais frequentes foram a fraqueza muscular, as alterações oculares e a hipertensão. Todos os felinos apresentavam hipocaliémia e aldosterona elevada. Dois felinos foram tratados cirurgicamente e a análise histopatológica da massa extirpada confirmou a presença de um carcinoma adrenal num caso e de um adenoma adrenal noutro. Dois felinos receberam apenas tratamento médico, um deles com suspeita de hiperplasia adrenal bilateral, detetada por ecografia. Posteriormente, dois dos animais acompanhados desenvolveram insuficiência renal. Atualmente apenas um dos felinos estudados sobrevive.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo primário felino; aldosterona; hipertensão; hipocaliémia.

ABSTRACT**Feline primary hyperaldosteronism: retrospective study**

Primary hyperaldosteronism is an endocrinopathy characterized by excessive secretion of aldosterone. This hypersecretion occurs due to autonomous production of aldosterone, *i.e.*, without stimulation of the renin–angiotensina system, by neoplastic or hyperplasic adrenal cells.

Although no data are available confirming the true prevalence of this disease, it is assumed that the disease is more common than initially thought and is most prevalent in cats. Affecting, mostly, middle-aged to old cats, with an average age of 13 years.

The excessive secretion of aldosterone may lead to systemic hypertension and/or hypokalaemia, originating, respectively, muscular weakness and ocular signs, common clinical symptoms of this disease

In this dissertation, four cases of cats diagnosed with primary hyperaldosteronism were studied. The most prevalent clinical signs were muscular weakness, ocular signs and hypertension. All cats showed hypokalemia and high aldosterone levels. Two cats were treated surgically and the histopathology of tissues collected at surgery confirmed the presence of adrenal carcinoma in a case and adrenal adenoma in the other. Two cats received only medical treatment, one of which showed bilateral adrenal hyperplasia on ultrasonography. Later on, two of the cats developed renal failure. Currently, only one of the cats studied is alive.

Keywords: Feline primary hyperaldosteronism; aldosterone; hypertension; hypokalaemia.

Índice geral

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
Índice geral	v
Índice de figuras	vii
Índice de tabelas	vii
Índice de gráficos	vii
Índice de abreviaturas	viii
I-Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular	1
II- Hiperaldosteronismo primário em felinos: revisão bibliográfica	3
1 Glândulas adrenais: Morfologia das glândulas adrenais	3
2 Aldosterona: Síntese, mecanismo de ação e efeitos	5
2.1 Biossíntese de aldosterona	5
2.2 Mecanismos reguladores da síntese de aldosterona	6
2.3 Mecanismo de ação e efeitos da aldosterona	9
2.4 Outros efeitos da aldosterona	10
3 Hiperaldosteronismo primário felino	12
3.1 Introdução	12
3.2 Epidemiologia	13
3.3 Etiologia	13
3.4 Prognóstico	13
3.5 Sinais Clínicos	14
3.5.1 Fraqueza muscular / polimiopatia hipocaliêmica	14
3.5.2 Hipertensão	15
3.5.3 Sinais inespecíficos	18
3.5.4 Sinais associados ao excesso de produção de corticoides	18
3.5.5 Sinais associados a doenças concomitantes	19
3.5.6 Sinais laboratoriais	19
3.6 Diagnóstico	20
3.6.1 Doseamento de Aldosterona Plasmática	21
3.6.2 Rácio aldosterona: renina (RAR)	23
3.6.3 Rácio aldosterona: creatinina urinária (RACU)	24
3.6.4 Meios auxiliares de diagnóstico	25
3.7 Abordagem terapêutica	28
3.7.1 Tratamento médico	29

3.7.2	Tratamento cirúrgico.....	32
III-	Hiperaldosteronismo primário felino: estudo retrospectivo.....	37
1	Objetivos	37
2	Materiais e métodos	37
3	Resultados	37
3.1	Caracterização da amostra	37
3.2	Estímulo iatrotrópico	38
3.3	Sinais Clínicos	38
3.4	Alterações laboratoriais	40
3.5	Alterações imagiológicas	41
3.6	Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário	42
3.7	Tratamento aplicado e tempo de sobrevivência	43
4	Discussão.....	45
4	Conclusão	51
5	Bibliografia	52
IV-	Anexos	56

Índice de figuras

Figura 1- Localização anatômica das glândulas adrenais	3
Figura 2- Biossíntese de aldosterona a partir do colesterol.....	5
Figura 3- Mecanismos de controlo, por retroalimentação negativa, da síntese de aldosterona.....	8
Figura 4- Algoritmo para diagnóstico de hiperaldosteronismo sem recurso ao doseamento da atividade da renina plasmática.....	22
Figura 5- Gato 1 com hifema e descolamento da retina.....	39
Figura 6- Massa adrenal direita detetada no felino 3.....	41

Índice de tabelas

Tabela 1- Classificação da hipertensão em função do risco de lesões orgânicas	16
Tabela 2- Concentração terapêutica de potássio em função da sua concentração sérica....	30
Tabela 3- Perfil hematológico da amostra em estudo.	40
Tabela 4- Resultados dos ionogramas efetuados nas amostras em estudo.....	40
Tabela 5- Testes de diagnóstico de hiperaldosteronismo efetuados na amostra.	42
Tabela 6- Tempo médio de sobrevivência em função do tratamento aplicado.	44
Tabela 7-Resumo dos dados relevantes das fichas clínicas dos casos em estudo.	56
Tabela 8- Resultado da gasometria realizada no caso 4.....	57

Índice de gráficos

Gráfico 1-Frequência absoluta dos estímulos iatrotrópicos da amostra.	38
Gráfico 2- Frequências absoluta dos sinais apresentados no exame clínico.....	39
Gráfico 3- Evolução da concentração de potássio no caso 1.	43

Índice de abreviaturas

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine

ARP: Atividade da renina plasmática

CPA: Concentração plasmática de aldosterona

ECA: Enzima conversora de angiotensina

HAP: Hiperaldosteronismo primário

HAS: Hiperaldosteronismo secundário

IV: Intravenosa

ND: Não determinado

NF-KB: Fator nuclear kappa beta

OVH: Ovariohisterectomia

RAR: Rácio aldosterona: renina

RACU: Rácio aldosterona: creatinina urinária

RM: Ressonância magnética

SRA: Sistema renina-angiotensina

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAC: Tomografia axial computadorizada

I-Descrição das atividades desenvolvidas no estágio curricular

O estágio curricular na origem desta dissertação de mestrado decorreu no Hospital Veterinário SOSvet, no período compreendido de 13 de Agosto de 2012 a 23 de Fevereiro de 2013, com a duração total de 1200 horas. O mesmo decorreu sob orientação da Dra. Ana Clotilde Alves e co-orientação da Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito.

As funções desenvolvidas durante o estágio incidiram nas áreas da medicina interna, imagiologia, cirurgia, internamento e laboratório.

Na área da medicina, interna tive oportunidade de recolher a história pregressa e efetuar o exame clínico dos pacientes, acompanhar consultas, auxiliar o médico veterinário na contenção dos pacientes, efetuar colheita de amostras biológicas, participar na discussão dos caso clínicos, propor diagnósticos diferenciais e administrar a terapêutica prescrita pelo clínico.

Na área da imagiologia, participei ativamente na realização de exames de imagem, auxiliei na contenção e posicionamento dos animais para realização de radiografias e ecografias e participei na interpretação de exames radiográficos e ecográficos. Tive ainda oportunidade de realizar sozinha alguns destes exames e tirar as minhas próprias conclusões, confirmadas posteriormente pelo clínico presente. Assisti a algumas intervenções realizadas por endoscopia e realizei alguns exames radiológicos de trânsito baritado.

No laboratório, pus em prática algumas competências aprendidas ao longo do curso e fui incentivada a adquirir novas. Nesta área do hospital contactei frequentemente com citologias e fui estimulada a conseguir interpretar sozinha as amostras analisadas. Aprendi a manusear de forma autónoma aparelhos presentes no laboratório, tais como hemograma e aparelho de análises bioquímicas e desenvolvi espírito crítico sobre os resultados obtidos nos exames, de forma a interpretá-los consoante os casos clínicos.

Na área da cirurgia, desempenhei funções de ajudante de cirurgião, anestesista e cirurgiã. Tive oportunidade de realizar, sob supervisão dos médicos em serviço, cirurgias simples como castrações, esterilizações e destartarizações. Fui também responsável pela preparação pré-cirúrgica dos pacientes, o que incluía a canulação, administração de medicação pré-cirúrgica, limpeza e desinfeção do campo cirúrgico, assim como, acompanhamento dos animais durante o período pós-cirúrgico, no que diz respeito à monitorização de sinais vitais e controlo da dor. Durante o estágio assisti a um grande variedade de cirurgias que incluíram, além das comuns OVH, nefrectomias, enterectomias, mastectomias, cirurgias ortopédicas, esplenectomias e, inclusive, uma pericardiectomia.

No internamento, as funções exercidas consistiram na administração da medicação prescrita aos animais, na manutenção do seu bem-estar, na monitorização de sinais vitais e na administração e controlo da fluidoterapia. Nesta área apliquei vários conhecimentos

adquiridos durante a faculdade, como a escolha da fluidoterapia adequada a cada caso e, pude ainda, familiarizar-me com as doses dos fármacos recomendados, assim como os seus nomes comerciais.

Adicionalmente tive oportunidade de assistir a três formações sobre nutrição, uma formação sobre anti-parasitários e dois *workshops* de dermatologia, lecionados pelo Dr. Carlos Vich.

II- Hiperaldosteronismo primário em felinos: revisão bibliográfica

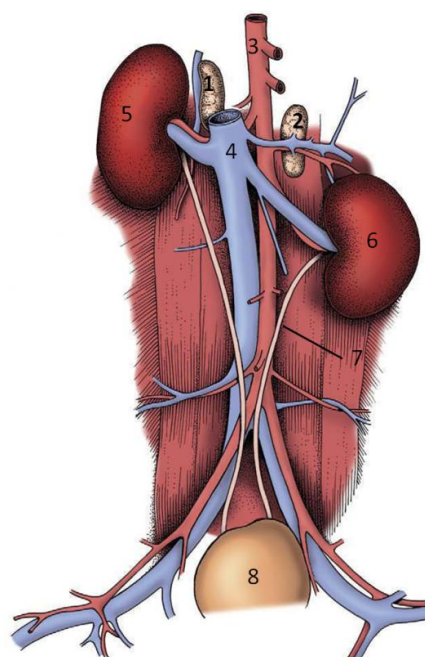
1 Glândulas adrenais: Morfologia das glândulas adrenais

As glândulas adrenais são órgãos bilaterais localizados na porção dorsal do abdômen, próximo da junção toracolombar. São órgãos retroperitoneais que se situam crânio-medialmente em relação aos rins e com posição ligeiramente oblíqua em relação ao plano sagital do corpo, com o polo cranial da adrenal mais lateral e o polo caudal mais medial (Goodman, 2009; Dyce, Sack & Wensing, 2010; Combes et al., 2013). Para além da sua relação próxima com os rins, as adrenais encontram-se intimamente relacionadas com os grandes vasos abdominais (Figura 1), encontrando-se a aorta extremamente próxima da adrenal esquerda e a veia cava caudal da adrenal direita (Dyce et al., 2010). Relativamente à sua forma, são geralmente alongadas mas relativamente assimétricas e irregulares, uma vez que a sua forma é bastante influenciada pelos vasos que as envolvem (Dyce et al., 2010).

Quando são seccionadas, as adrenais apresentam um aspeto heterogéneo, como se estivessem divididas em duas zonas distintas: o córtex, a zona mais exterior, que apresenta uma coloração amarelada, aspeto estriado e que se encontra envolto por uma cápsula fibrosa; e a medula, a zona mais interior, envolvida pelo córtex, de coloração mais escura e aspeto mais homogéneo (Dyce et al., 2010).

Para além de distintas em termos macroscópicos, estas duas zonas da adrenal também o são em termos funcionais e microscópicos (Dyce et al., 2010). A região medular ocupa cerca de 3/4 de toda a glândula e é responsável pela síntese de norepinefrina de epinefrina. O córtex encontra-se dividido em três zonas distintas, no sentido do exterior para o interior: a zona glomerulosa, onde ocorre a produção de aldosterona; a zona fasciculata, que corresponde à camada mais espessa, e a zona reticularis. Estas duas últimas funcionam como uma unidade, pois são ambas responsáveis pela produção de glucocorticóides (cortisol e corticosterona) e androgénios. Cada adrenal possui função endócrina independente da contralateral (Goodman, 2009; Galac, Reusch, Kooistra & Rijnberk, 2010). O tamanho das glândulas adrenais é influenciado por vários fatores, tais como a espécie, a raça, a idade ou o estado fisiológico do animal. Nos felinos, o seu comprimento varia de 4.5-13.7 mm e a largura de 2.9-5.3 mm (Zimmer, Horauf & Reusch, 2000). Felinos castrados,

Figura 1- Localização anatómica das glândulas adrenais. Adaptado de Dyce et al., 2010.



Legenda da figura 1: 1-Adrenal direita 2-Adrenal esquerda 3-Aorta 4-Veia cava caudal 5-Rim direito 6-Rim esquerdo 7-Ureter 8-Bexiga

apresentam adrenais maiores que felinos inteiros (Javadi et al., 2004) e especula-se que isso se deva à ausência do feedback negativo exercido pelas hormonas sexuais sobre as gonadotropinas, o que leva à síntese contínua da hormona luteinizante (LH), que por sua vez estimula a expressão de recetores adrenais de angiotensina II e, consequentemente, estimula a síntese de aldosterona (Combes et al., 2013). Quanto à influência da idade no tamanho das glândulas adrenais, o seu efeito ainda não foi estudado em gatos, no entanto, estudos realizados no Homem, cães e ratos descreveram uma tendência para o aparecimento de hiperplasia adrenal e aumento do tamanho ou do volume da adrenal com o envelhecimento (Combes et al., 2013).

2 Aldosterona: Síntese, mecanismo de ação e efeitos

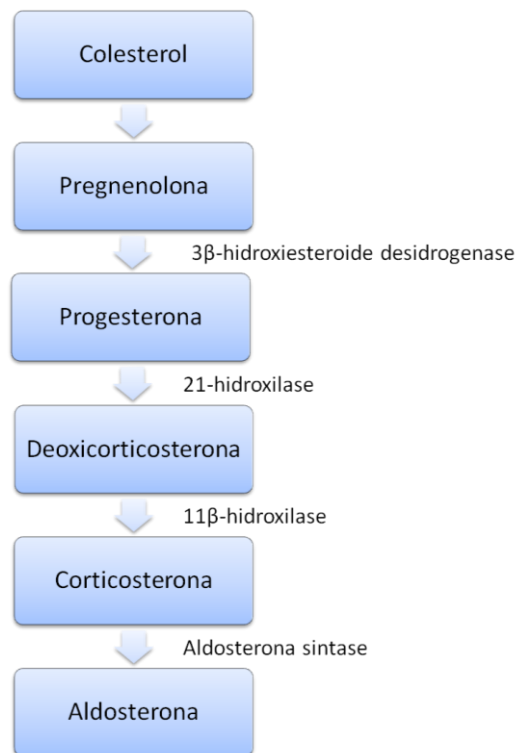
2.1 Biossíntese de aldosterona

A aldosterona é um mineralocorticoide sintetizado na zona glomerulosa da adrenal, a partir do colesterol e através de uma série de reações enzimáticas catalisadas por desidrogenases e oxidases (Connell, MacKenzie, Freel, Fraser & Davies, 2008). Todas as hormonas produzidas pela adrenal têm como precursor o colesterol; no entanto, as enzimas presentes exclusivamente em determinadas zonas, permitem que a partir de um precursor comum, se obtenham produtos finais diferentes. Desta forma, o facto de a aldosterona ser sintetizada exclusivamente na região glomerulosa da adrenal, deve-se à aldosterona sintase, uma enzima que se encontra apenas nesta zona da adrenal. Simultaneamente, a 17 α -hidroxilase, que catalisa a conversão do colesterol em cortisol e em intermediários necessários à síntese de androgénios, existe apenas na zona fasciculada e reticulada (Galac et al., 2010).

É importante esclarecer que a conversão do colesterol em aldosterona não é direta, ou seja, são necessários vários passos intermédios (Figura 2), cinco no total, para se obter este mineralocorticoide (Djajadiningrat-Laanen, Galac & Kooistra, 2011).

Numa primeira fase, o colesterol é translocado para o interior da membrana mitocondrial, onde é posteriormente convertido em pregnenolona. A pregnenolona, sofre desidrogenação e é convertida em progesterona. Por ação da 3 β -hidroxisteroide desidrogenase, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona. As duas últimas reações são mediadas pela enzima 21-hidroxilase e pela aldosterona sintase, que catalisam a conversão de desoxicorticosterona em corticosterona e a conversão de corticosterona em aldosterona, respetivamente (Connell et al., 2008; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011;). Estas duas enzimas são homólogas, apesar de serem codificadas por genes distintos (Connell et al., 2008). O gene que codifica a aldosterona sintase é o CYP11B2, cuja expressão é maioritariamente controlada pela angiotensina II e pelo potássio. Por sua vez, a enzima homóloga, a 11- β hidroxilase, codificada pelo gene CYP11B1, é

Figura 2- Biossíntese de aldosterona a partir do colesterol. Adaptado de Djajadiningrat-Laanen et al., 2011.



controlada pela ACTH (Connell et al., 2008). Esta enzima é fundamental na síntese de glucocorticóides (MacKenzie, Connell & Davies, 2011).

Assim que são sintetizadas, as hormonas adrenais são imediatamente libertadas, pois as células produtoras não têm capacidade de armazenamento (Galac et al., 2010). A aldosterona entra em circulação e, ao contrário do cortisol, liga-se com baixa afinidade à albumina, uma vez que não existem globulinas específicas onde se ligar (Galac et al., 2010; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Este aspeto justifica a baixa concentração plasmática de aldosterona circulante em relação ao cortisol (Galac et al., 2010).

Há alguns anos atrás pensava-se que a aldosterona não era exclusivamente produzida na adrenal, podendo ser produzida noutros tecidos como o coração, o cérebro e os vasos sanguíneos. No entanto, a falta de estudos que suportem esta possibilidade tem levado alguns autores (Connell et al., 2008) a pôr esta teoria em causa.

2.2 Mecanismos reguladores da síntese de aldosterona

Embora a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), produzida no lobo anterior da hipófise, seja a grande responsável pela estimulação da secreção de glucocorticóides e androgénios pelas glândulas adrenais, o seu efeito é mínimo em relação aos mineralocorticóides (Goodman, 2009; Galac et al., 2010). Na verdade, são vários os mecanismos reguladores da síntese de aldosterona, no entanto, pode afirmar-se que os principais são o sistema renina-angiotensina (SRA) e a concentração de potássio (Connell et al., 2008; Galac et al., 2010).

O SRA é extremamente importante, pois tem como função manter a homeostasia sanguínea. A ativação deste sistema culmina na secreção da aldosterona. Contudo, cada hormona que o constitui desempenha também um papel importante. A maioria das ações fisiológicas, como a vasoconstrição para regulação da pressão arterial, o crescimento celular e sobretudo a estimulação da síntese de aldosterona, são desempenhadas pela angiotensina II (Goodman, 2009; Galac et al., 2010). Esta hormona é produzida no rim a partir do seu precursor, produzido no fígado e designado de angiotensinogénio. Quando o angiotensinogénio entra em circulação, por ação de uma enzima produzida na região justaglomerular do rim, a renina, sofre clivagem e transforma-se em angiotensina I. A angiotensina I é uma hormona biologicamente inativa e, por isso, é convertida por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II, a forma ativa que irá estimular a produção de aldosterona (Goodman, 2009; DiBartola, 2012). Por toda esta interação, este sistema é habitualmente designado de sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

A renina é o grande impulsionador do SRAA, pelo que é importante referir quais os estímulos que desencadeiam a síntese de renina. Como já foi referido, a renina é produzida sobretudo nas células justaglomerulares do rim; no entanto, também pode ser encontrada em outros tecidos como o endotélio vascular, a glândula adrenal ou o cérebro. No rim, mais especificamente nas arteríolas aferentes, existem barorreceptores renais que detetam oscilações de pressão (Galac et al., 2010; DiBartola, 2012). Quando estes barorreceptores detetam diminuição na perfusão renal, devido a hipotensão sistémica ou hipovolémia, respondem através da secreção de renina (DiBartola, 2012). Por outro lado, no túbulo contornado distal existem células especializadas, designadas de mácula densa, que controlam a concentração de sódio no lúmen renal e que comunicam com as células justaglomerulares. Quando a concentração de sódio diminui, por hipovolémia ou perda crónica, a comunicação da mácula densa com as células justaglomerulares leva à libertação de renina (Galac et al., 2010; DiBartola, 2012). Por último, a hipotensão leva à estimulação de barorreceptores cardíacos e arteriais, que por sua vez aumentam a atividade simpática e levando ao aumento das catecolaminas em circulação, que estimulam recetores adrenérgicos presentes nas células granulares do rim, estimulando a produção de renina (DiBartola, 2012).

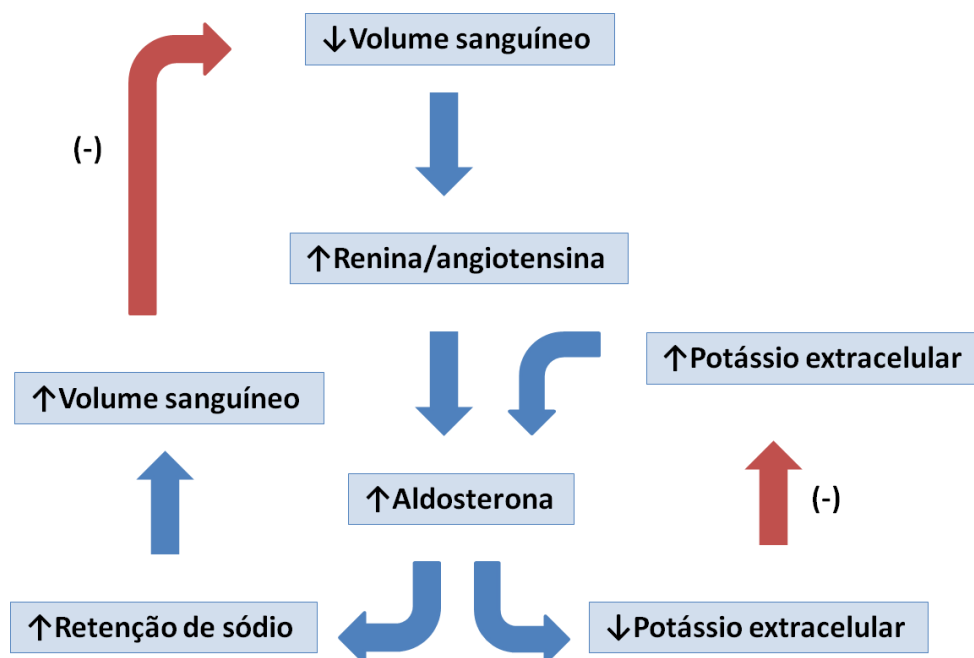
O potássio, o segundo principal mecanismo regulador da aldosterona, exerce um efeito regulador sobre este mineralocorticoide independente do sistema renina-angiotensina. Este estimula diretamente a secreção de aldosterona pelas células da camada glomerulosa, extremamente sensíveis a alterações na concentração de potássio extracelular, e que ajustam a síntese de aldosterona de acordo com esta (Goodman, 2009). Assim, num cenário de hipercaliémia, o potássio estimula a produção de aldosterona ao despolarizar a membrana celular das células da camada glomerulosa. Em contrapartida, numa situação de hipocaliémia, exerce o efeito contrário ao repolarizar as células (Galac et al., 2010). Possivelmente também estimulará a produção local de angiotensina (Javadi et al. 2004).

Tanto o sistema renina-angiotensina quanto o potássio regulam a secreção de aldosterona, através de mecanismos de retroalimentação negativa (Figura 3) (Galac et al., 2010). O fator determinante para ativação do feedback negativo, desencadeado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, é a diminuição do volume vascular e, embora o papel da aldosterona seja reter sódio com o objetivo de aumentar o volume vascular, este não representa um efeito direto desta regulação. Relativamente ao potássio, a aldosterona, ao estimular a excreção de potássio, diminui a sua concentração plasmática, o que por sua vez diminui o estímulo para a sua secreção (Goodman, 2009). Considera-se, assim, a hipocaliémia como um potente fator inibidor da síntese da aldosterona (Javadi et al., 2005).

No hiperaldosteronismo primário é característico um aumento do rácio aldosterona: renina, acompanhado de hipocaliémia. Isto leva a crer que outros fatores, para além do volume vascular e da concentração de potássio, possam interferir na regulação da aldosterona pois,

caso contrário, uma concentração baixa de potássio seria suficiente para diminuir a síntese deste mineralocorticoide (Javadi et al., 2004).

Figura 3- Mecanismos de controlo, por retroalimentação negativa, da síntese de aldosterona. Adaptado de Goodman, 2009.



Outros fatores, como os neurotransmissores, o péptido natriurético e a ACTH, que não envolvem mecanismos de feedback negativo, influenciam a síntese de aldosterona (Cunningham & Klein, 2007; Connell et al., 2008; DiBartola, 2012). A ACTH pode influenciar ligeiramente a síntese de aldosterona; no entanto, trata-se de uma resposta aguda, de curta duração e desencadeada sobretudo pelo stress (Connell et al., 2008).

Também o sódio, embora indiretamente, pode estimular a produção de aldosterona, através da sua influência sobre o volume sanguíneo. Deste modo, quando este diminui há um aumento da produção de angiotensina II. Por outro lado, quando o volume sanguíneo aumenta, ocorre libertação do fator natriurético atrial que inibe (regula negativamente) a síntese aldosterona, ao ativar os canais de potássio e consequentemente dos canais de cálcio (Goodman, 2009).

A principal função fisiológica da aldosterona é a manutenção do volume vascular. A absorção renal de sódio é acompanhada simultaneamente por reabsorção de água e, uma vez que o sódio permanece extracelular, leva à expansão do volume vascular. O contrário, isto é, a perda de sódio, resulta numa diminuição do volume vascular que leva ao aumento da secreção de renina e aldosterona. Embora a preservação de sódio esteja a cargo da aldosterona, a sua concentração no sangue não parece estar diretamente relacionada e

flutuações na concentração plasmática têm um ligeiro efeito direto na secreção de renina (Goodman, 2009).

Em suma, pode-se afirmar que num organismo saudável um aumento da produção de aldosterona pode ser desencadeado por dois mecanismos: um associado à diminuição do volume vascular e da pressão arterial, que leva à ativação do sistema renina-angiotensina; o outro associado ao aumento da concentração plasmática de potássio (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). No entanto, situações patológicas, com alterações neoplásicas e alterações adrenais não neoplásicas, podem desencadear hipersecreção de aldosterona, sem que os mecanismos de controlo consigam contrariar este fenómeno.

2.3 Mecanismo de ação e efeitos da aldosterona

A maioria dos efeitos da aldosterona são mediados pela sua ligação a recetores de mineralocorticóides, existentes em células epiteliais de órgãos como os rins, mais propriamente no ducto coletor, na glândula salivar e no colon (Connell et al., 2008). Contudo, estes recetores possuem também afinidade para glucocorticóides e assim, de forma a protegerem-se da ativação pelo cortisol e pela corticosterona, uma vez que a concentração destes em circulação é superior à da aldosterona, os recetores de mineralocorticóides tiveram de desenvolver um “mecanismo que defesa”. Este mecanismo consiste na existência de uma enzima nos tecidos alvos da aldosterona, que atua exclusivamente sobre os glucocorticóides transformando-os nas suas formas análogas, incompatíveis com os recetores de mineralocorticóides, deixando-os assim livres para a aldosterona (Galac et al., 2010).

Apesar do seu importante papel, a aldosterona não é o único mineralocorticoide existente e com importância para o organismo. A desoxicorticosterona, hormona intermediária na síntese de aldosterona a partir do colesterol, desempenha as mesmas funções que a aldosterona e tem afinidade semelhante para os recetores de mineralocorticóides. No entanto, como existe maior concentração de aldosterona livre em circulação do que dos restantes mineralocorticóides, esta acaba por desempenhar um papel de maior importância (Galac et al., 2010).

A ligação aos respetivos recetores é o ponto de partida para que a aldosterona exerça as suas funções, sobretudo a nível renal. Assim que se forma o complexo aldosterona-recetor, este é deslocado para o núcleo da célula onde irá modelar a transcrição de novos genes (Connell et al., 2008; Galac et al., 2010). Estes genes induzem a ativação de canais de sódio nas células epiteliais e, conseqüentemente, há passagem de sódio a partir da urina para o interior das células. O fluxo de sódio do exterior para o interior estimula a bomba $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ na membrana basolateral, iniciando-se assim a reabsorção ativa de sódio e

estabelecendo-se um gradiente eletrolítico que facilita a passagem passiva de potássio das células para a urina (Connell et al., 2008; Galac et al., 2010). A excreção de potássio está assim dependente da absorção de sódio, o que faz com que numa situação de hipovolémia, na qual grande parte do sódio é absorvido logo no túbulo contornado proximal, pouco sódio alcance o ducto coletor e assim, mesmo com uma concentração elevada de aldosterona, a excreção de potássio será mínima (Galac et al., 2010).

Em suma, as principais funções da aldosterona ocorrem no rim e consistem na promoção da reabsorção de sódio no ducto coletor, embora se saiba que também exerce algum efeito no túbulo contornado distal; uma vez que a água acompanha o sódio, promove retenção de água e consequentemente aumento do volume vascular e regula a secreção de potássio (Galac et al., 2010; Jepson, 2011).

2.4 Outros efeitos da aldosterona

A importância da aldosterona na manutenção do equilíbrio eletrolítico e da volémia no organismo é bastante evidente; no entanto, nos últimos anos têm surgido vários estudos que defendem que estes não são os únicos efeitos da aldosterona, e que nem todos os seus efeitos são benéficos.

Atualmente sabe-se que concentrações elevadas de aldosterona a longo prazo podem originar alterações estruturais e funcionais, em tecidos como o cardíaco, o renal, o vascular e no sistema nervoso central (Connell et al., 2008). Estas alterações são na sua maioria fibrose ou proliferação do endotélio e do músculo liso e o mecanismo pelo qual a aldosterona as induz é algo complexo. No entanto, pensa-se que possa estar relacionado com o facto de a aldosterona induzir a síntese de colagénio pelos fibroblastos e ter ação como hormona pro-inflamatória (Joffe, Williams & Adler, 2007; Connell et al., 2008).

No tecido cardíaco ocorre hipertrofia e fibrose por ação da aldosterona. Estas alterações ocorrem devido ao excesso de aldosterona e são independentes da pressão arterial. Este facto foi comprovado num estudo conduzido por Milliez et al. (2005), onde se verificou que pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentavam mais alterações cardíacas do que outros pacientes com hipertensão induzida por outras causas, independentemente do valor da pressão arterial. Outros estudos (Young & Funder, 2004; Joffe et al., 2007) comprovaram também este fenómeno, quando verificaram que a fibrose e a hipertrofia cardíaca induzidas pelo excesso de aldosterona eram inibidas ou revertidas pela administração de antagonistas mineralocorticóides, mesmo que a hipertensão persistisse. Em ratos, com hiperaldosteronismo primário induzido também se verificou a existência de alterações cardíacas.

O mesmo se passa em relação ao tecido renal, no qual a ação da aldosterona induz oxidação celular nas células tubulares, contribuindo para o aparecimento ou progressão da doença renal (Queisser, Schupp, Stopper, Schinzel & Oteiza, 2011). Num estudo (Javadi et al., 2005) efetuado em felinos com hiperaldosteronismo verificou-se que, em seis animais seguidos regularmente, ocorreu um aumento gradual dos valores de creatinina e ureia plasmática, sendo que em três desses animais estes valores se encontravam normais no momento do diagnóstico e posteriormente aumentaram.

A aldosterona foi ainda associada a um aumento do risco de cancro no homem, o que pode estar relacionado com o facto de aumentar a oxidação celular, induzir lesões no DNA e ativação do fator nuclear kappa beta (NF-KB) (Queisser et al., 2011).

Outros efeitos da aldosterona consistem na estimulação de barorreceptores cardíacos, o que leva ao aumento da frequência cardíaca, e estimulação dos canais de cálcio, originando um aumento o fluxo de cálcio para as células cardíacas. Esta ação é essencial para a homeostasia da pressão arterial e, como tal, para a sobrevivência. Estes efeitos da aldosterona são designados de efeitos “rápidos”, ou “não genómicos”, pois ocorrem tão rapidamente (<15 min) que alguns autores defendem que não requerem a transcrição de genes, ao contrário do que acontece com os outros efeitos (Connell et al., 2008). No entanto, é um tema que ainda gera alguma controvérsia, por isso são necessários mais estudos para entender o mecanismo pelo qual se processam.

3 Hiperaldosteronismo primário felino

3.1 Introdução

O hiperaldosteronismo é uma endocrinopatia que resulta do excesso de produção de aldosterona pelas glândulas adrenais e pode ser primário ou secundário (Harvey & Refsal, 2012).

O hiperaldosteronismo secundário (HAS) resulta da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, em resposta a uma alteração orgânica como a desidratação, a hipotensão, a hipovolémia ou défice de sódio (Galac et al., 2010; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Encontra-se associado à doença renal, insuficiência cardíaca ou insuficiência hepática (Schulman, 2010). No HAS as concentrações de renina e angiotensina encontram-se elevadas (Galac et al., 2010).

Pelo contrário, nos pacientes com hiperaldosteronismo primário (HAP), também designado de síndrome de Conn em Medicina Humana, há hipersecreção de aldosterona independente do sistema renina-angiotensina, pela camada glomerulosa da adrenal (Harvey & Refsal, 2012; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). O primeiro caso de HPA foi diagnosticado em 1983 (Eger et al., 1983), num felino Europeu comum com dezassete anos de idade, que apresentava polimiopatia hipocaliémica. Nessa época, e à semelhança do que acontecia na medicina humana, o hiperaldosteronismo primário era considerado uma doença rara. Contudo, em 2005 em um único estudo foram incluídos treze felinos diagnosticados com HAP, onde nove tinham sido diagnosticados em consultas de primeira opinião, levantando-se assim a hipótese de que se tratava de uma doença mais frequente do que inicialmente se pensava (Ash, Harvey & Tasker, 2005; Harvey & Refsal, 2012). Desde então, o número de casos tem vindo a aumentar e atualmente estão descritos cerca de 40 casos (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Até à data, não foi realizado nenhum estudo que determine a prevalência exata da doença na população de felinos; no entanto, parece ser mais comum do que inicialmente se julgava e é já considerada a afeção adrenocortical mais frequente em gatos (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Recentemente, Verhoek, Kooistra & Djajadiningrat-Laanen (2011) estudaram a prevalência de HAP em felinos com insuficiência renal crónica, com o objetivo de provarem que o HAP é uma doença muito mais comum do que se pensa e que frequentemente os seus sinais são confundidos com outras doenças. Neste estudo, apesar da amostra analisada não ter sido suficiente para se tirarem conclusões significativas, os autores diagnosticaram seis felinos com HAP, em um total de catorze estudados e diagnosticados inicialmente com insuficiência renal crónica.

Embora o hiperaldosteronismo seja maioritariamente uma doença de gatos, já foram reportados alguns casos de cães com tumores da adrenal produtores de aldosterona (Galac et al., 2010; Gójska-Zygner, Lechowski & Zygnier, 2012). Existe inclusive reportado, um caso

no qual o cão apresentava todos os sinais de hiperaldosteronismo, mas com valores de aldosterona nos limites normais, pois o que estava a ser produzido em excesso eram os precursores da aldosterona, os quais apresentam a mesma afinidade para os recetores mineralocorticóides (Gójska-Zygner, Lechowski & Zygnier, 2012).

Este trabalho incidirá apenas sobre o HAP diagnosticado em felinos.

3.2 Epidemiologia

A idade média dos felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo é de 13 anos. No entanto, estão reportados casos com idade compreendida de 5-20 anos. Não há evidência de predisposição de raça ou de género (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

3.3 Etiologia

No HAP, o excesso de aldosterona produzida pode dever-se à presença de neoplasia adrenal ou de hiperplasia adrenal bilateral.

Nos gatos, a causa mais frequente desta doença são as neoplasias, mais concretamente as neoplasias adrenocorticais unilaterais (Harvey & Refsal, 2012). Embora alguns autores (Harvey & Refsal, 2012; Combes et al., 2013) afirmem que a probabilidade destas neoplasias serem carcinomas ou adenomas é equivalente, Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) verificaram que em vinte e dois felinos com HAP, nos quais foram realizados exames histopatológicos das massas adrenais, a prevalência de carcinomas adrenocorticais foi ligeiramente superior (13 casos) à dos adenomas (9 casos). Situação ainda mais rara é o aparecimento de adenomas adrenais bilaterais, no entanto, já foi descrita em pelo menos dois animais (Ash et al. 2005) e pensa-se que a prevalência real destes tumores esteja subestimada, uma vez que a glândula contralateral raramente é analisada (Combes et al., 2013). Quanto à hiperplasia adrenal bilateral, existem onze casos reportados até à atualidade (Javadi et al. 2005).

3.4 Prognóstico

Animais não tratados sobrevivem em média 1,5 a 4 meses. Se forem tratados medicamente sobrevivem em média de 2,5 a 32 meses, sendo a maioria posteriormente submetidos a eutanásia, devido a insuficiência renal (Smith, Mayhew & Berent, 2012). Em contrapartida os pacientes submetidos a adrenalectomia e sem complicações no pós-cirúrgico, têm bom prognóstico; oito em dezassete sobreviveram pelo menos 24 meses e dois deles viveram 30 e 60 meses, a média ronda os 12 a 20 meses (Harvey & Refsal, 2012; Smith et al., 2012).

3.5 Sinais Clínicos

O excesso de produção de aldosterona característico desta doença leva a um aumento na retenção de sódio e água e na excreção de potássio, o que origina, respetivamente, hipertensão e hipocaliémia (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Desta forma, e com base em vários artigos publicados, os sinais mais frequentes em felinos com hiperaldosteronismo primário são a fraqueza muscular, que se reflete frequentemente em ventroflexão do pescoço dos animais afetados, e sinais oculares associados à hipertensão. (Ash et al., 2005; Schulman, 2010; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Segundo Harvey & Refsal (2012), as manifestações neuromusculares são mais frequentes em felinos com hiperaldosteronismo por neoplasia adrenal, enquanto as alterações oculares surgem mais frequentemente associadas a animais com hiperaldosteronismo por hiperplasia adrenal. No entanto, é necessário ter em conta que nem todos os animais apresentam hipocaliémia e hipertensão e, consequentemente, os sinais clínicos associados a estas alterações (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

3.5.1 Fraqueza muscular / polimiopatia hipocaliémica

A fraqueza muscular é considerada a manifestação clínica mais frequente em felinos com hiperaldosteronismo primário (Harvey & Refsal, 2012). Segundo Djajadiningrat-Laanen et al. (2011), em dezanove casos reportados, todos apresentavam fraqueza muscular.

A fraqueza muscular surge nestes animais devido à produção contínua de aldosterona, característica desta endocrinopatia, que origina uma perda progressiva de potássio (Galac et al., 2010). O potássio é fundamental para o sistema neuromuscular ao longo do corpo, pois interfere com o potencial de repouso das células, influenciado pela relação entre o potássio intracelular e extracelular (Gandolfi et al., 2012). Tendo em conta que 98% do potássio no organismo de um animal se localiza no interior das células, sempre que ocorre uma diminuição da concentração extracelular de potássio, por perda de potássio, para manter a homeostasia as células funcionam como uma espécie de fornecedor, cedendo potássio para o meio extracelular. Por outro lado, quando há excesso de potássio extracelular (hipercaliémia) as células armazenam o potássio excedente (Guyton & Hall, 2006; Feldman & Churc, 2010). O facto de as células cederem potássio para o meio extracelular, numa situação de hipocaliémia, faz com que ocorra um aumento do potencial de repouso da célula, ou seja, uma hiperpolarização, que torna a célula menos sensível aos estímulos, surgindo assim a fraqueza muscular (Feldman & Churc, 2010).

A fraqueza muscular por défice de potássio é designada de polimiopatia hipocaliémica e é mais provável surgir quando a concentração de potássio extracelular se aproxima da concentração de 2.5 mEq/L (Galac et al., 2010). Os felinos afetados com polimiopatia

hipocaliêmica apresentam frequentemente uma postura rígida e com ventroflexão do pescoço. Podem apresentar também fraqueza nos membros e adotarem uma postura plantígrada (Volk, Shihab & Matiassek, 2011). Outros sinais menos frequentes são a disfagia, o colapso, podendo inclusive surgir complicações mais graves como paralisia flácida com hiperreflexia e hipotonia muscular, e até dificuldade respiratória (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Encontra-se reportado um caso de um felino que apresentava uma hipocaliemia tão grave causada pelo hiperaldosteronismo, com valores de potássio <2 mEq/ L, que desenvolveu falência respiratória (Haldane, Graves, Bateman & Lichtensteiger, 2007).

3.5.2 Hipertensão

Nalguns animais os sinais mais evidentes de hiperaldosteronismo são associados à hipertensão, que é extremamente frequente (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Reusch, Schellenberg & Wenger (2010) verificaram que a prevalência de felinos com hiperaldosteronismo primário e hipertensão sistêmica era extremamente elevada; cerca de vinte e seis felinos dos trinta casos estudados apresentavam hipertensão, o que representa uma percentagem de cerca de 86,7%. Em outro estudo (Ash et al., 2005), que incluiu treze felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário, verificou-se que doze apresentavam hipertensão.

Embora inicialmente se pudesse pensar que a hipertensão surgia nestes animais como consequência do aumento do volume vascular, induzido pela retenção de sódio e água pela aldosterona, esta teoria não fazia sentido, uma vez que a hipertensão sistêmica contínua levaria à ativação de mecanismos compensatórios, que reporiam a homeostasia vascular e regularizariam a pressão arterial (Tomaschitz, Pilz, Ritz, Obermayer-Pietsch & Pieber, 2010). Estudos realizados nos últimos anos vieram a comprovar que este não era o único papel da aldosterona e que esta tinha uma forte influência na regulação do tônus vascular, assim como na estimulação simpática (Jepson, 2011). Atualmente sabe-se que a hipertensão em felinos com hiperaldosteronismo primário resulta de um conjunto de eventos induzido pela concentração excessiva de aldosterona, que correspondem à retenção de sódio e água e, consequentemente, aumento do volume intravascular, estimulação do sistema simpático, indução de vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica (Reusch et al., 2010; Tomaschitz et al., 2010; Jepson, 2011).

O aumento da pressão arterial é uma situação clínica que se torna extremamente problemática, uma vez que quando se mantém continuamente elevada, pode originar lesões, frequentemente irreversíveis, em órgãos e tecidos. Estas lesões são habitualmente designadas por lesões em órgãos-alvo e os órgãos afetados com maior frequência são os olhos, os rins, o cérebro e o coração (Brown et al., 2007; Reusch et al., 2010; Stepien, 2010). Os danos causados pela pressão elevada têm tamanho impacto na vida dos

pacientes que, em 2007, um painel de especialistas em hipertensão do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) propôs que a pressão sanguínea passasse a ser classificada de acordo com o risco de ocorrência de lesões tecidulares (Tabela 1) (Brown et al., 2007). Atualmente este é um método de classificação amplamente aceite pela comunidade médica que classifica a pressão arterial em quatro categorias, consoante risco de ocorrência de lesões, englobando tanto a pressão sistólica como a pressão diastólica (Jepson, 2011). Segundo esta classificação, quanto mais elevada for a pressão arterial, maior o risco de ocorrência de danos nos chamados órgãos-alvo.

Tabela 1- Classificação da hipertensão em função do risco de lesões orgânicas (Adaptado de Brown et al., 2007).

<i>Categoria</i>	<i>Pressão arterial sistólica</i>	<i>Pressão arterial diastólica</i>	<i>Risco de lesões orgânicas</i>
I	<150	<95	Mínimo
II	150-159	95-99	Médio
III	160-179	100-119	Moderado
IV	≥180	≥120	Grave

O mecanismo fisiopatológico que leva ao aparecimento de lesões em órgãos-alvo em pacientes com hipertensão é algo complexo. O fluxo sanguíneo que chega aos órgãos e tecidos é determinado exclusivamente por dois fatores: a pressão de perfusão e a resistência vascular de cada um desses órgãos ou tecidos. Uma vez que todos os órgãos estão expostos à mesma pressão de perfusão, o que determina as diferenças de volume de sangue que chegam aos diferentes órgãos é a resistência vascular dos mesmos. Esta resistência é essencialmente condicionada pelo diâmetro das arteríolas do órgão, que podem sofrer vasodilatação ou vasoconstrição, de forma a aumentar ou diminuir, respetivamente, o fluxo sanguíneo de um órgão em relação a outro (Cunningham & Klein, 2007). Por sua vez, esta capacidade das arteríolas de dilatarem ou contraírem é controlada por fatores extrínsecos e por fatores intrínsecos relacionados com mecanismos de auto-regulação que os órgãos desenvolveram, com o objetivo de se protegerem de oscilações de aporte sanguíneo, induzidas por alterações na pressão sanguínea. Assim, sempre que ocorrem aumentos ou diminuições na pressão sanguínea, o fluxo sanguíneo de um órgão ou tecido é mantido a um nível relativamente constante através de mecanismos de auto-regulação vascular (Brown et al., 2007; Stepien, 2010). Um aumento pressão arterial leva a um aumento temporário do fluxo sanguíneo em determinado órgão, até que os vasos arteriais periféricos sofram vasoconstrição, de forma a limitarem o fluxo sanguíneo. Em contrapartida, caso a pressão arterial baixe, o organismo responde através da vasodilatação, de forma a manter o fluxo sanguíneo constante. O problema surge quando a

pressão de perfusão é extremamente elevada, como acontece no hiperaldosteronismo, ou extremamente baixa, e os mecanismos de auto-regulação falham. Nesses casos, se a vasoconstrição em resposta à hipertensão for insuficiente, ocorre sobredistensão nos pequenos vasos que leva à rutura das ligações endoteliais, permitindo a perda de proteínas e plasma para o tecido intersticial, que é maior quanto maior for a pressão. Por outro lado se a vasoconstrição for excessiva pode originar isquemia, necrose e hemorragia (Stepien, 2010). Este é o mecanismo que ocorre na origem das lesões em órgãos-alvos induzidas pela hipertensão, que podem ser variadas (Brown et al., 2007).

Nos felinos com hiperaldosteronismo primário, as lesões orgânicas são extremamente frequentes, pois nestes animais a pressão arterial sistólica média registada situa-se entre 185-270 mmHg (Reusch et al., 2010), o que os coloca na categoria IV do risco de ocorrência de lesões, ou seja, apresentam o risco mais elevado. As sequelas resultantes da hipertensão que manifestam mais frequentemente são perda de visão por deslocamento da retina e/ou hemorragia intraocular (Reusch et al., 2010; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011), o que se encontra de acordo com vários estudos realizados que afirmam que lesões oculares como a retinopatia/coroidopatia hipertensiva são extremamente comuns em felinos com hipertensão sistémica, com uma prevalência que ronda os 40-65% (Stepien, 2011), e que a probabilidade de ocorrência deste tipo de lesões é maior se a pressão arterial sistólica for >170mmHg (Jepson, 2011). Especificamente em felinos com hiperaldosteronismo primário, em dois estudos realizados, a prevalência de retinopatia hipertensiva foi de 38.5% (5/13), num estudo (Ash et al., 2005) que envolveu treze animais diagnosticados com esta doença; e 63.6% (7/11), num (Javadi et al., 2005) que envolveu onze animais. Alguns autores defendem que, é mais provável surgir retinopatia hipertensiva em felinos com hiperaldosteronismo primário por hiperplasia da adrenal, pois nestes animais a hipertensão é mais grave (Harvey & Refsal, 2012). Para além do descolamento da retina e da hemorragia intraocular, outras lesões oculares podem estar presentes, tais como midríase e hifema (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). No caso de perda de visão, apesar da terapia anti-hipertensiva permitir a recolocação da retina e a resolução da hemorragia, a recuperação da visão raramente acontece (Jepson, 2011).

Outro órgão frequentemente afetado pela hipertensão é o rim. A hipertensão sobrecarrega os mecanismos de auto-regulação renal, levando ao aparecimento de glomerulosclerose, à destruição da barreira glomerular, e, indiretamente, à libertação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas que estimulam a progressão da doença renal crónica (Jepson, 2011). Estudos realizados em felinos hipertensivos em exame pós-morte, comprovaram a existência de nefrosclerose, espessamento das arteríolas renais, glomerulosclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial (Mathur et al., 2004; Jepson, 2011). Num estudo experimental conduzido por Mathur et al., 2004, os resultados obtidos suportaram a hipótese de que a hipertensão marcada, associada à ativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona e à

proteinúria, pode originar lesões renais irreversíveis em animais com insuficiência renal pré-existente. Contudo, embora pareça existir uma relação entre a hipertensão e a progressão ou existência da doença renal, mais estudos são necessários para confirmar essa hipótese (Jepson, 2011).

As alterações cardíacas, tais como hipertrofia do ventrículo esquerdo, são também comuns, estando presentes em 74-85% dos felinos hipertensos. No entanto, e como a idade destes animais é geralmente avançada, o que por si só pode originar este tipo de alterações, para ser validada, esta prevalência deveria ser comparada com os resultados obtidos na população geriátrica de felinos normotensos (Jepson, 2011).

Por último, as alterações neurológicas surgem em cerca de 15% dos felinos hipertensos (Stepien, 2011); no entanto, são mais frequentes em casos de hipertensão aguda ou muito grave (Jepson, 2011) e não estão muito descritas em felinos com hiperaldosteronismo primário.

3.5.3 Sinais inespecíficos

Outros sinais não específicos podem também surgir, como abdómen pendular, poliúria/polidipsia, noctúria, anorexia, depressão, perda de peso, apatia, massa cranial à palpação abdominal, atrofia muscular pronunciada, sopro cardíaco ou arritmias presentes em 50–70% (Stepien, 2011) dos felinos hipertensos, e fragilidade cutânea, sobretudo quando o hiperaldosteronismo está associado a hiperprogesteronismo (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

3.5.4 Sinais associados ao excesso de produção de corticoides

Não são muitos os casos de felinos com hiperaldosteronismo e hiperprogesteronismo associado; atualmente existem apenas dois reportados (Harvey & Refsal, 2012). Os sinais clínicos presentes nestes animais são semelhantes aos daqueles que apresentam apenas hipercortisolémia, ou seja, apresentam diabetes mellitus secundária, poliúria, polidipsia, polifagia, pêlo fraco, seborreia, atrofia da derme e epiderme e fragilidade cutânea (DeClue et al., 2005; Harvey & Refsal, 2012). Estes podem ser os únicos sinais presentes, não existindo sinais típicos de hiperaldosteronismo, tal como se verificou num caso reportado por DeClue et al. (2005). A diabetes mellitus secundária resulta do excesso de progesterona, que antagoniza a insulina e, geralmente resolve-se após adrenalectomia (DeClue et al., 2005). Por serem extremamente raros os tumores que produzem simultaneamente dois tipos de hormonas, em felinos que apresentam hiperprogesteronismo e simultaneamente hiperaldosteronismo, geralmente suspeita-se que o hiperaldosteronismo seja secundário e não primário (DeClue et al., 2005).

3.5.5 Sinais associados a doenças concomitantes

A doença concomitante mais frequentemente associada ao hiperaldosteronismo é a insuficiência renal e são vários os estudos que apoiam a hipótese de o hiperaldosteronismo ser um mediador da progressão da doença renal em felinos. Esta relação poderá dever-se quer aos efeitos nefastos da aldosterona no rim, quer às lesões induzidas pela hipertensão. (Galac et al., 2010). Javadi et al. (2005) observaram casos de felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário que, no momento do diagnóstico, apresentavam valores de creatinina e ureia dentro do intervalo de referência. Alguns meses após o diagnóstico quando se fizeram novas medições, esses mesmos valores encontravam-se elevados e mais tarde as alterações renais foram confirmadas na necrópsia. Observaram ainda seis gatos, num total de onze, que foram seguidos com regularidade e que manifestaram um aumento gradual dos valores de creatinina e ureia, apesar dos valores se manterem dentro do intervalo de referência, o que indicava aparecimento de disfunção renal. Poderia pensar-se que este aumento se deve exclusivamente ao envelhecimento dos pacientes; no entanto, um estudo de Javadi et al. (2004) comprovou que os valores de ureia e creatinina não se alteravam significativamente em função da idade. Outro aspeto curioso que se verificou foi que nestes animais a progressão da doença renal não se acompanhava de um aumento no fosfato, ao contrário do que é frequente na insuficiência renal; pelo contrário, os valores de fosfato encontravam-se ligeiramente baixos (Javadi et al. 2005). A progressão da doença renal parece ser mais frequente em pacientes com hiperplasia adrenal, embora nestes as concentrações de aldosterona sejam inferiores. Isso leva a crer que a progressão da doença possa estar relacionada com a concentração de renina, que não é totalmente suprimida nos casos de hiperplasia adrenal, ao contrário do que acontece nos tumores adrenais em que as altas concentrações de aldosterona produzidas pelo tumor causam supressão completa da renina (Javadi et al. 2005). Assim, a renina que não é suprimida estimula continuamente a produção de angiotensina II, que possui efeitos pro-inflamatórios, e de aldosterona que irão lesionar o tecido renal (Javadi et al., 2005; Verhoek et al., 2011).

3.5.6 Sinais laboratoriais

A hipocaliémia é o sinal laboratorial mais frequente no hiperaldosteronismo (35/40 gatos) (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Contudo, é considerada uma manifestação tardia da doença (Javadi et al. 2005; Schulman, R.L., 2010). À semelhança do que acontece na Medicina Humana, e como foi demonstrado num estudo conduzido por Javadi et al. (2005), no início da doença os felinos com hiperaldosteronismo primário podem não apresentar hipocaliémia: de onze felinos diagnosticados, apenas seis apresentava hipocaliémia e dos

cinco animais com normocaliémia no momento do diagnóstico, dois desenvolveram hipocaliémia mais tarde.

Associado à insuficiência renal, a ureia (17/29 gatos) e a creatinina (14/27 gatos) elevadas são também um sinal laboratorial frequente (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Outros sinais que podem estar presentes são: aumento da creatina quinase (15/16 gatos), hiperglicémia (4/4 gatos), hipoclorémia (3/3 gatos), hipomagnesémia (2/2 gatos), hipofosfatémia (2/12 gatos), hipernatrémia (1/17 gatos), hiperfosfatémia (1/12 gatos) e alcalose metabólica (DeClue et al., 2005; Galac et al., 2010; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). As alterações eletrolíticas presentes nos animais diagnosticados com HAP resultam dos efeitos diretos e indiretos, desencadeados pela ação da aldosterona. Como referido anteriormente, a aldosterona promove a reabsorção renal de sódio através da bomba Na^+ , K^+ -ATPase, facilitando a excreção de potássio e podendo originar hipernatrémia e hipocaliémia, respetivamente. No entanto, induz também a excreção renal de hidrogénio, através da estimulação direta dos canais H^+ -ATPase presentes nas células da membrana luminal ou promovendo a absorção de sódio, o que permite que se estabeleça um equilíbrio eletrolítico que facilita a excreção de hidrogénio (DiBartola, 2012). A perda de iões de hidrogénio pode originar alcalose metabólica que, em felinos, se encontra frequentemente associada a hipoclorémia (Ha, Hopper & Epstein, 2012; Harvey & Refsal, 2012).

3.6 Diagnóstico

Em Medicina Humana recomenda-se o despiste de hiperaldosteronismo em todos os pacientes que manifestem um ou mais dos seguintes sinais: pressão arterial elevada; hipertensão resistente a fármacos; hipertensão com hipocaliémia associada e hipertensão associada a massas adrenais (Funder et al., 2008). Critérios semelhantes devem ser aplicados em Medicina Veterinária, onde devem ser considerados suspeitos de hiperaldosteronismo todos os felinos que apresentem hipertensão e/ou hipocaliémia e/ou massas adrenais e até mesmo azotémia ligeira (Djajadiningrat-Laanen, 2011; Bisignano & Bruyette, 2012; Harvey & Refsal, 2012). É importante salientar que basta um desses sinais estar presente para que o animal seja considerado suspeito, pois por vezes os casos de hiperaldosteronismo são sub-diagnosticados por algum dos sinais não se encontrar presente. Isto verifica-se sobretudo em felinos hipertensos que são descartados de um diagnóstico de hiperaldosteronismo por não apresentarem hipocaliémia (Schulman, 2010). Torna-se então imprescindível avaliar o funcionamento do sistema-renina-angiotensina-aldosterona em gatos com hipertensão, hipocaliémia, doença renal, ou uma combinação destas alterações. (Javadi et al., 2004)

3.6.1 Doseamento de Aldosterona Plasmática

O teste de diagnóstico mais comum para despiste de hiperaldosteronismo é o doseamento de aldosterona plasmática (Harvey & Refsal, 2012). Para além de ser o teste mais frequente, este teste é considerado imprescindível, e ponto de partida para outros exames mais sensíveis, uma vez que a aldosterona elevada é uma característica do hiperaldosteronismo (Schulman, 2010).

O intervalo de referência estimado para a concentração de aldosterona plasmática (CAP) é de 110-540 pmol/l ou 40-195 pg/ml (Javadi et al., 2004). No entanto, os valores de referência variam em função dos laboratórios veterinários onde são efetuadas as análises e em função dos métodos utilizados, pelo que os clínicos devem guiar-se pelos valores de referência fornecidos pelos mesmos (Schulman, 2010). A idade e o sexo não parecem interferir na concentração de aldosterona plasmática; relativamente ao stress, alguns autores defendem que o seu efeito é nulo, outros defendem que tem algum efeito na estimulação do eixo-adrenocortical e, conseqüentemente, na aldosterona (Javadi et al., 2004).

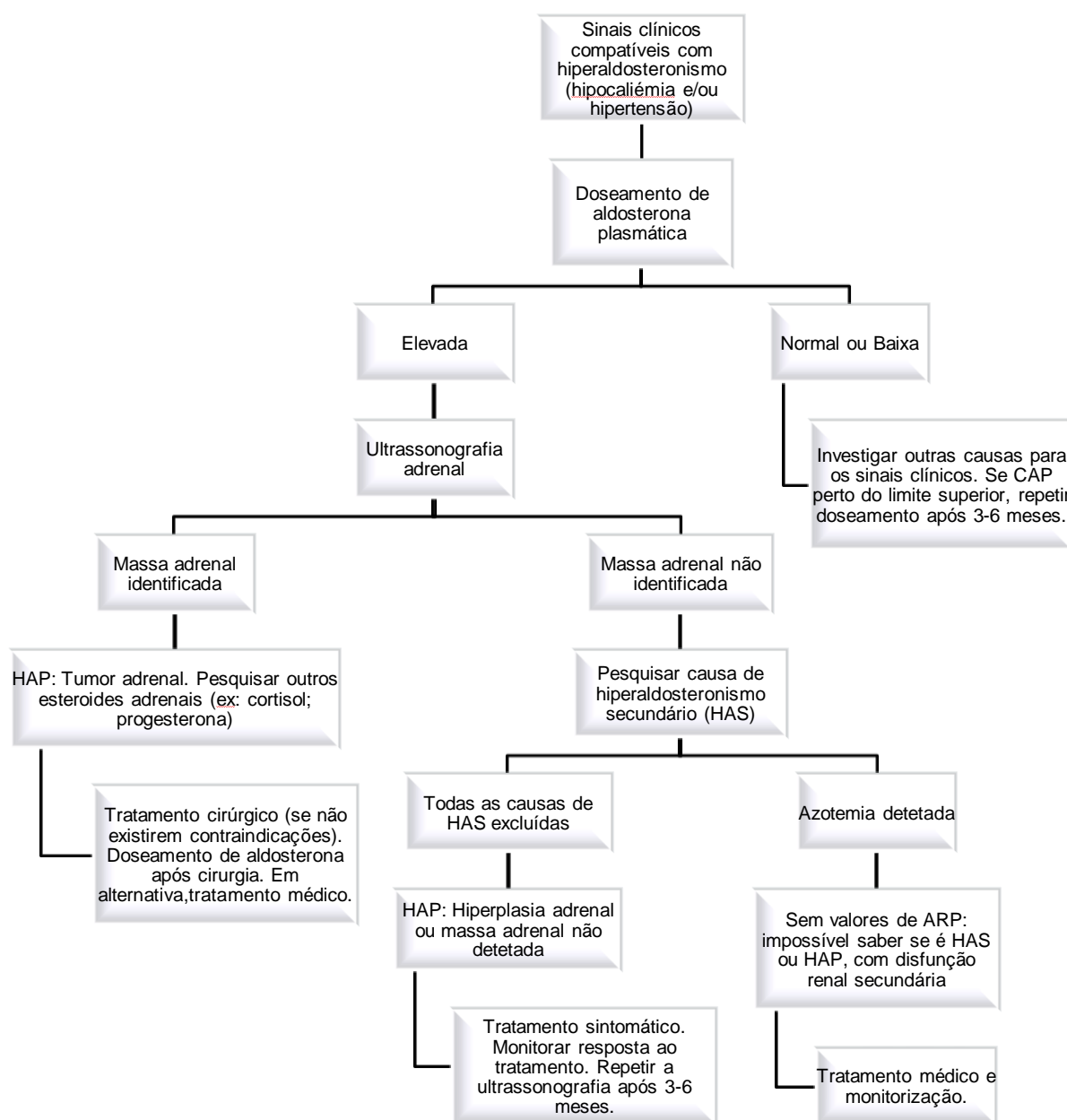
Geralmente a CAP atinge valores exorbitantes nos felinos com HAP. Num estudo conduzido por Ash et al. (2005), todos felinos estudados (13/13) apresentavam valores de aldosterona plasmática elevados, entre 877 e 14 653 pmol/l, quando o intervalo de referência considerado era de 150-430 pmol/l. No entanto, isto não é verdade para todos os casos, Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) verificou que em quarenta felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário, apenas trinta apresentavam CAP elevada e a mesma situação foi verificada por Javadi et al., (2005). Este facto vem alertar para a importância de a CAP ser interpretada conjuntamente com a concentração de potássio. O potássio é um potente estimulador da síntese de aldosterona, portanto a diminuição do potássio sérico (hipocaliémia), num animal normal, inibirá essa secreção. Tendo em conta estes aspetos, ao interpretarmos os valores de aldosterona simultaneamente com o potássio, podemos inferir que, mesmo que os valores de aldosterona se encontrem dentro do intervalo de referência ou ligeiramente aumentados, perante uma situação de hipocaliémia acentuada, estes valores podem ser considerados inapropriadamente elevados (Javadi et al., 2004; Galac et al., 2010; Schulman, 2010). Assim, num caso em que a CPA esteja dentro do limite de referência mas o potássio se encontre diminuído, o hiperaldosteronismo deve ser sempre considerado. De referir também que, a concentração de aldosterona pode variar ao longo do dia, sendo influenciada por fatores externos como a luminosidade, tal como foi descrito em Medicina Humana (Syme, Fletcher, Bailey & Elliott, 2007).

O doseamento de aldosterona plasmática não é considerado um método sensível para a distinção entre hiperaldosteronismo primário e hiperaldosteronismo secundário (Harvey & Refsal, 2012). Para esse fim é necessário fazer-se também o doseamento da atividade da

renina plasmática (ARP). No entanto, este é um exame que não se encontra disponível em todos os laboratórios, pelo que presença de sinais clínicos como hipertensão e/ou hipocaliémia, associados à CAP elevada e à presença de massa adrenal, são considerados suficientes para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário (DeClue et al., 2005; Harvey & Refsal, 2012). O exame histopatológico da adrenal após remoção, também é importante para confirmar se o tumor é ou não funcional (Harvey & Refsal, 2012).

Harvey & Refsal (2012) sugerem um algoritmo (Figura 4) para diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, quando o doseamento de atividade da renina plasmática não é possível.

Figura 4- Algoritmo para diagnóstico de hiperaldosteronismo sem recurso ao doseamento da atividade da renina plasmática. Adaptado de Harvey & Refsal (2012).



3.6.2 Rácio aldosterona: renina (RAR)

Valores de aldosterona plasmática elevados associados a valores de atividade da renina plasmática (ARP) diminuídos, são indicativos de produção contínua de aldosterona com pouca ou nenhuma estimulação pelo sistema-renina-angiotensina (Galac et al., 2010). Assim, o doseamento da ARP é essencial para distinguir um caso de HPA, no qual a CAP se encontra elevada e a ARP se encontra baixa, de um caso de hiperaldosteronismo secundário (HAS), no qual há ativação do SRA e consequentemente a ARP se encontra elevada (Galac et al., 2010; Schulman, 2010). O valor de referência de ARP determinado para felinos varia entre 60-630 fmol/l/s ou 0.3-3 ng/ml/h (Javadi et al., 2004).

Após se obter um valor de ARP é sugerida a determinação do rácio aldosterona: renina (RAR). O RAR é um método muito mais fidedigno para o diagnóstico de HAP do que a análise em separado da CAP e da ARP, uma vez que relaciona estes dois parâmetros tornando-se assim, muito mais sensível a pequenas variações da proporção de um em relação ao outro, é por esta razão um método mais viável (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008; Funder et al., 2008). Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) verificaram que em sete felinos estudados, que apresentavam uma CAP dentro do intervalo de referência, a ARP encontrava-se dentro do intervalo de referência em dois desses animais e diminuída nos restantes. Ao olharmos para estes resultados e se tivermos em conta apenas os valores individuais que cada parâmetro, poderemos pensar que não estamos perante casos de HAP, pois a CAP encontra-se dentro do intervalo e a concentração de renina estava diminuída apenas em cinco casos. Contudo, ao relacionar essas duas variáveis, verificou-se que todos os animais apresentavam um RAR elevado, ou seja, a proporção de aldosterona aumentada em relação à de renina. Por esta razão o RAR é considerado o teste padrão para o diagnóstico de HAP no homem (Galac et al., 2010; Schulman, 2010).

Javadi et al. (2004) determinaram que o RAR de felinos saudáveis varia entre 0.3-3.8 e que nos animais esterilizados é ligeiramente superior ao dos animais inteiros. Isto acontece por ausência do efeito inibitório exercido pelas hormonas sexuais sobre a secreção de aldosterona, o que com a ingestão de água pode levar ao aumento do volume extracelular e consequentemente inibição da secreção de renina. Também nos animais mais velhos (≥ 5 anos) a ARP é menor e consequentemente o RAR é superior (Javadi et al., 2004).

O valor de diagnóstico do RAR está dependente da sensibilidade no doseamento da renina (Galac et al., 2010). A renina degrada-se muito facilmente ao longo do tempo pelo que, para aumentar a sensibilidade do RAR, é necessário seguirem-se algumas recomendações como: fazer a recolha das amostras de manhã, não existir restrição na ingestão de sal no período anterior ao teste, medicamentos anti-hipertensivos que possam ter interferência no RAR devem ser abolidos ou substituídos por outros que interfiram pouco e também é aconselhável corrigir a hipocaliémia (Funder et al., 2008). Relativamente à recolha das

amostras é necessário recolher um volume de sangue mínimo de 4 ml e o plasma recolhido deve ser rapidamente congelado para minimizar a degradação da renina. Para preservar ainda mais a atividade da renina, a amostra deve ser recolhida para um tubo refrigerado, centrifugada e o plasma rapidamente congelado e mantido assim até ao momento da análise (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008; Djajadiningrat-Laanen, 2011; Harvey & Refsal, 2012). No entanto, Funder et al. (2008) aconselha que antes da centrifugação a amostra seja mantida à temperatura ambiente, referindo que a refrigeração promove a conversão da renina inativa em renina ativa.

Por ser tão sensível a determinação da ARP não é realizada em todos os laboratório, e os valores obtidos podem variar em função do laboratório e do método utilizado (Funder et al., 2008).

3.6.3 Rácio aldosterona: creatinina urinária (RACU)

Devido à sensibilidade da renina e às flutuações que a aldosterona pode sofrer ao longo do tempo, métodos alternativos para diagnóstico de hiperaldosteronismo têm vindo a ser objetivo de estudo (Harvey & Refsal, 2012). O método que melhor ultrapassa todas estas barreiras é a determinação do rácio aldosterona: creatinina urinária (RACU) (Djajadiningrat-Laanen, 2011).

Este rácio baseia-se na medição da aldosterona excretada na urina e que fica armazenada na bexiga, refletindo a concentração de aldosterona ao longo do tempo, sem a necessidade de recolhas frequentes de sangue ou de urina (Syme et al., 2007; Djajadiningrat-Laanen et al., 2008; Schulman, 2010). Por esta razão, estudos defendem que este é o melhor método para avaliação da cascata do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Syme et al., 2007; Atkins, Lantis, Ames & Gardner, 2011).

O RACU em felinos deve ser $<46.5 \times 10^{-9}$ (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). No entanto, a determinação do RACU por si só não é suficiente para o diagnóstico de hiperaldosteronismo. Existem casos de HAP reportados em que o valor médio do RACU era de 32.3×10^{-9} , ou seja, dentro dos valores de referência, o que leva a concluir que existe uma marcada individualidade na excreção urinária de aldosterona pelo que, apesar de um RACU elevado poder indicar HAP, este deve ser sempre associado a um teste de supressão (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

No homem e também na Medicina Veterinária, o despiste de hipersecreções endócrinas é feito frequentemente através de testes de supressão, nos quais são administradas aos pacientes substâncias que em indivíduos saudáveis reduziriam a secreção de uma hormona específica, mas nos indivíduos com disfunção endócrina não tem qualquer efeito, ou provocam uma diminuição hormonal mínima (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). No hiperaldosteronismo, os testes de supressão têm como objetivo inibir o SRAA e

consequentemente, a concentração de aldosterona em circulação (Harvey & Refsal, 2012). Desta forma, têm surgido alguns estudos (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008; Gal, Ridge & Graves, 2009) sobre a possibilidade de, à semelhança do que acontece em Medicina Humana, os testes de supressão serem utilizados para o diagnóstico HAP em felinos. Um destes estudos demonstrou que este tipo de teste é fiável no diagnóstico de HAP, uma vez que os gatos saudáveis demonstraram uma diminuição considerável do RACU nos testes de supressão pela fludrocortisona, o que não se verificou no felino diagnosticado com HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008). Contudo, como este estudo incluía apenas um felino com HAP, mais estudos são necessários para comprovar a validade dos testes de supressão com fludrocortisona no diagnóstico de HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Outros testes de supressão foram já testados, como a dexametasona em baixa dose. No entanto, não tiveram qualquer efeito sob a concentração de aldosterona (Javadi et al., 2005).

Deste modo, por enquanto, a determinação do RAR continua a ser o método mais fiável para diagnóstico de HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

3.6.4 Meios auxiliares de diagnóstico

3.6.4.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia é um método extremamente sensível para avaliação das glândulas adrenais e representa um papel extremamente importante em animais com hiperaldosteronismo primário (Harvey & Refsal, 2012).

Através deste exame é possível determinar o tamanho, a forma e avaliar a estrutura interna das adrenais. É ainda possível a pesquisa de metástases abdominais, assim como existência de invasão tumoral, nomeadamente da veia cava, o que permite ao clínico escolher o método terapêutico mais indicado (Benigni, 2011; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). No entanto, a ultrassonografia não é um método infalível e a não deteção de invasão vascular pela neoplasia adrenal, não significa que a mesma não esteja presente. Muitas vezes estas invasões passam despercebidas durante a ecografia e só são detetadas no momento da cirurgia ou da necrópsia (DeClue et al., 2005; Javadi et al., 2005). Também a observação de uma glândula contralateral normal, ou até mesmo as duas glândulas normais, não exclui a existência de massas adrenais. Existem alguns casos reportados (Ash et al., 2005; Combes et al., 2013) em que na ecografia foi observada a presença de uma massa adrenal unilateral, no entanto, na necrópsia verificou-se que ambas as adrenais se encontravam afetadas. Esta limitação da ecografia tem um enorme peso no sucesso ou não do tratamento escolhido, pois caso se opte pela cirurgia, esta deixa de ser possível se a glândula contralateral se encontrar afetada (Combes et al., 2013). Num outro caso clínico,

ecograficamente não se detetaram alterações adrenais, no entanto, a necrópsia revelou a existência de hiperplasia bilateral da adrenal (Javadi et al., 2005).

Quando a invasão da veia cava caudal pelo tumor surge na ecografia, verifica-se a presença de material estático e ecogénico no interior da veia cava, adjacente à massa adrenal. É, no entanto, difícil avaliar ecograficamente os limites entre o tecido neoplásico e o trombo, pelo que nestes casos a TAC deve ser considerada, de preferência com angiografia (Benigni, 2011).

Para se beneficiar de todas as potencialidades da ecografia, alguns aspetos técnicos devem ser respeitados: as sondas utilizadas em felinos devem ter entre 7-10 Mhz e os pacientes devem ser posicionados em decúbito lateral (preferencialmente) ou dorsal. Relativamente à técnica ecográfica, quando se pretender visualizar a adrenal esquerda, o animal deve encontrar-se em decúbito lateral direito e a sonda deve ser posicionada na parede abdominal, caudalmente à última costela e ao nível do rim esquerdo. O rim esquerdo, a aorta e a artéria renal esquerda devem ser usados como referências anatómicas, encontrando-se a adrenal entre a aorta e o rim esquerdo, cranialmente à bifurcação da artéria renal. Quando se pretender visualizar a adrenal direita, o decúbito deve ser sobre o lado oposto e as referências anatómicas deverão ser a veia cava caudal e o rim direito. A adrenal encontra-se paralelamente à veia cava, ao nível do polo cranial do rim (Benigni, 2011).

Durante todo este processo de avaliação das adrenais, um aspeto extremamente importante, sobretudo quando se pretende determinar o tamanho e a forma das adrenais, consiste em definir bem o plano sagital das adrenais, evitando visualizar as glândulas segundo o plano sagital do corpo, pois isto pode originar comprimentos cranio-caudais pouco fidedignos (Combes et al., 2013).

Ecograficamente as glândulas adrenais dos gatos encontram-se rodeadas por gordura hiperecótica, o que cria um bom contraste com a glândula geralmente hipoecótica, no entanto, é frequentemente difícil a distinção entre o córtex e a medula adrenal (Benigni, 2011; Combes et al., 2013). Relativamente à forma, as glândulas adrenais dos felinos podem ser ovais, fusiformes ou bipolares, sendo a forma bipolar a que se encontra mais frequentemente (Combes et al., 2013). Nos gatos é ainda comum encontrar-se alguma mineralização das adrenais, sobretudo em animais mais idosos, que na ecografia se manifesta com zonas hiperecóticas na glândula ou sombra acústica, se a mineralização for substancial (Benigni, 2011). Quanto ao tamanho, felinos saudáveis sem alterações nas adrenais, apresentam glândulas com comprimento que varia entre 8.9-12.5 mm, o eixo cranial entre 3.0-4.8 mm e o eixo caudal entre 3.0-4.5 mm (Combes et al., 2013).

Nos casos de felinos com HAP, sujeitos a ecografia da adrenal, foram detetados aumentos unilaterais da adrenal, com evidência de massas e diâmetros na ordem dos 10 a 46 mm. Nestes felinos, a adrenal contralateral apresentava geralmente aspeto normal ou não era

detetada (Harvey & Refsal, 2012). Os animais com HAP apresentam predominantemente uma massa adrenal unilateral com ecogenecidade e ecotextura variada (Combes et al., 2013).

Apesar do aspeto ecográfico das glândulas adrenais, como a ecogenecidade, homogeneidade, forma e tamanho, não permitirem a diferenciação de massas benignas de malignas, todos estes parâmetros permitem ao clínico suspeitar do grau de malignidade das massas adrenais, sobretudo se existir invasão dos tecidos envolventes, metástases abdominais, ou massas muito grandes, e assim selecionar a abordagem terapêutica mais adequada. O clínico consegue ainda prever os riscos cirúrgicos envolvidos (Galvao & Chew, 2011; Combes et al., 2013).

A ultrassonografia representa um papel muito importante no planeamento da terapêutica a aplicar nos animais com HAP.

3.6.4.2 Tomografia axial computadorizada e ressonância magnética

Para muitos autores a tomografia axial computadorizada (TAC) ou a ressonância magnética (RM) são consideradas exames essenciais para o planeamento da remoção cirúrgica de alguma massa adrenal (Galvao & Chew, 2011; Smith et al., 2012; Combes et al., 2013). Apesar de não existirem estudos em felinos, nos cães a TAC apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 100% na deteção de trombos tumorais, face aos 80% e 90%, respetivamente, da ultrassonografia. Estes exames permitem melhor determinação do tamanho da massa, localização mais exata, determinação mais precisa de invasão da veia cava por trombo tumoral e da sua extensão, evidenciando ainda se existe invasão de outros órgãos como o rim (Galvao & Chew, 2011; Smith et al., 2012). Contudo, apesar de ambos os exames serem mais fáceis de interpretar do que a ultrassonografia e permitirem uma melhor determinação das margens e da extensão das lesões, não são métodos tão práticos, uma vez que não se encontram disponíveis em todas as clínicas e requerem a anestesia ou sedação dos pacientes (Harvey & Refsal, 2012; Smith et al., 2012). Outra desvantagem é que são exames dispendiosos, sobretudo quando se pretende fazer um seguimento dos pacientes; neste caso, a ultrassonografia torna-se mais acessível (Harvey & Refsal, 2012).

3.6.4.3 Radiografia

A radiografia é o exame imagiológico menos sensível para avaliação das glândulas adrenais, pois estas apenas são visíveis radiograficamente quando se encontram muito aumentadas e/ou mineralizadas (Benigni, 2011; Frank, 2013). O aumento exuberante das adrenais é causado frequentemente por tumores que surgem na radiografia craniomedialmente ao rim, podendo causar deslocamento craniomedial do rim ou de outras

estruturas, como o estômago (Frank, 2013). As massas da adrenal esquerda são mais fáceis de detetar do que as da adrenal direita, uma vez que esta se encontra muito próxima do fígado. Quanto à mineralização, é relativamente frequente, sobretudo em animais mais idosos (Benigni, 2011).

3.6.4.4 Determinação da pressão arterial

A pressão arterial elevada, em conjunto com outros sinais, podem levar o clínico a suspeitar de hiperaldosteronismo, pelo que este exame não deve ser menosprezado.

Segundo Brown et al. (2007), a medição da pressão arterial deve ser realizada em todos os felinos com idades compreendidas entre os >9-12 anos como exame de rotina, nos que apresentem doenças que possam originar hipertensão e sobretudo nos que apresentem evidência de lesões em órgãos alvo, como alterações oculares, neurológicas ou cardíacas.

A pressão arterial pode ser medida através de métodos diretos ou indiretos. Os métodos diretos, como a cateterização arterial, permitem a obtenção de resultados mais precisos. No entanto, como são métodos mais invasivos e que implicam mais meios técnicos, são menos utilizados que os métodos indiretos (Reusch et al., 2010). Os métodos utilizados mais frequentemente são o doppler-esfigmomanómetro, com a braçadeira colocada no membro anterior, ou técnicas oscilométricas com a braçadeira colocada na base da cauda (Reusch et al., 2010; Stepien, 2011). Uma vez que a pressão arterial é extremamente sensível a fatores como o stress e ansiedade, para evitar falsos diagnósticos de hipertensão, o método adequado deve ser escolhido de acordo com o nível de ansiedade e necessidade de contenção do paciente. Isto é, se o paciente se encontrar calmo e aceitar facilmente a manipulação, o método indicado é o do doppler-esfigmomanómetro. Caso o paciente se demonstre ansioso e agressivo, o método indicado é o oscilométrico, uma vez que permite a medição da pressão arterial com mínima manipulação do paciente e a braçadeira é colocada na base da cauda, longe da sua cabeça do animal (Stepien, 2011).

3.7 Abordagem terapêutica

Existem dois tipos de tratamentos possíveis para o hiperaldosteronismo primário: o tratamento médico e o tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico, mais especificamente a adrenalectomia unilateral, é considerado o tratamento de eleição em felinos com hiperaldosteronismo primário (Galac et al., 2010). Existem contudo casos em que a mesma é desaconselhada, passando o tratamento médico a ser a abordagem mais indicada. No entanto, independentemente da opção terapêutica que se faça, a abordagem inicial deve ser sempre direcionada para o controlo da hipocaliémia e/ou da hipertensão destes pacientes (Harvey & Refsal, 2012).

3.7.1 Tratamento médico

Em animais com hiperplasia adrenal bilateral, invasão vascular por tumores adrenais, presença de metástases abdominais ou torácicas, doenças concomitantes que impeçam a intervenção cirúrgica ou limitações económicas por parte dos donos, o tratamento médico é a abordagem terapêutica indicada (Djajadiningrat-Laanen, et al. 2011).

Este tipo de tratamento tem como objetivo a reposição dos níveis de potássio, a inibição da secreção de aldosterona, assim como controlo da hipertensão, sendo utilizado para estabilizar o animal mesmo quando a cirurgia é a opção terapêutica escolhida.

Importa salientar que o tratamento médico é apenas sintomático, sendo difícil manter um paciente com valores normais de potássio. Mesmo quando se utilizam doses de suplementação elevadas, a tendência é que a concentração de potássio se mantenha ligeiramente abaixo do normal (Ash et al., 2005; Galac et al., 2010). Contudo, os resultados deste tipo de terapêutica parecem ser mais satisfatórios em felinos com hiperaldosteronismo primário causado por hiperplasia adrenal bilateral. Isto relaciona-se com o facto de nestes animais a doença não ser tão agressiva, pois a quantidade de aldosterona segregada não é tão elevada como acontece em tumores adrenais, e desta forma é mais fácil manter a normocaliémia com a utilização isolada de antagonistas da aldosterona ou em associação com doses baixas de potássio (Javadi et al., 2005; Galac et al., 2010).

O tempo de sobrevivência de animais tratados medicamente varia de meses a anos (Ash et al., 2005).

3.7.1.1 Tratamento da hipocaliémia

3.7.1.1.1 Sais de potássio: gluconato de potássio ou cloreto de potássio

Segundo Harvey e Refsal (2012), o tratamento recomendado para a hipocaliémia consiste na administração oral de gluconato de potássio, na dose de 2-6 mEq a cada 12 horas. No entanto, em situações de hipocaliémia grave pode ser necessária a administração de cloreto de potássio por via intravenosa (IV). Outros autores que defendem que a abordagem terapêutica inicial para a hipocaliémia deve ser através da suplementação endovenosa e só posteriormente oral. Alertam contudo para o facto da administração IV de fluídos com potássio poder agravar a hipocaliémia, uma vez que a expansão do volume intravascular pode levar a um aumento da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, da excreção renal de potássio, pelo que o tratamento oral é mais seguro a longo prazo (Polzin, 2012).

É difícil estimar a quantidade de potássio necessária para restabelecer a normocaliémia, uma vez que o potássio é uma solução intracelular. Desta forma, a dose de cloreto de potássio ou gluconato de potássio a administrar na suplementação endovenosa deve ser

ajustada em função da concentração sérica de potássio (Tabela 2), nunca devendo ser ultrapassada a taxa de infusão de 0.5mEq/kg/h, de forma a prevenir reações cardíacas adversas (Ramsey, 2008; DiBartola & Morais, 2012). O doseamento de potássio deve ser realizado regularmente, mesmo quando o tratamento se faz por via oral, de forma a se ir reajustando a dose administrada (DiBartola & Morais, 2012).

Na suplementação oral em felinos, o sal recomendado é o gluconato de potássio, uma vez que o cloreto de potássio e outros sais com potássio testados demonstraram-se pouco palatáveis (DiBartola & Morais, 2012).

Pelos riscos que a suplementação endovenosa acarreta, a suplementação oral ou subcutânea de potássio são consideradas mais seguras. Para além disso, o potássio em excesso pode provocar reações cardíacas adversas, como arritmias (DiBartola & Morais, 2012).

Tabela 2- Concentração terapêutica de potássio em função da sua concentração sérica. Adaptado de DiBartola & Morais (2012).

Concentração sérica de potássio (mEq/L)	Quantidade de potássio (mEq) a juntar a 250 ml de NaCl a 0.9%	Quantidade de potássio (mEq) a juntar a 1L de NaCl a 0.9%	Taxa de infusão máxima (mL/kg/hr)*
<2	20	80	6
2.0-2.5	15	60	8
2.6-3.0	10	40	12
3.1-3.5	7	28	18
3.6-5.5	5	20	25

3.7.1.1.2 Espironolactona

Caso a suplementação com potássio não seja suficiente para repor os níveis de potássio, pode ser necessário associar outros fármacos, como a espironolactona (Bisignano & Bruyette, 2012).

A espironolactona é um antagonista dos recetores de aldosterona, que inibe a reabsorção de sódio no tubo contornado distal do rim e no ducto coletor (Gordon & Kittleson, 2008). Funciona assim como um “poupador de potássio”, pois retém o potássio e leva à excreção de sódio, pelo que pode ser usado simultaneamente como terapêutica para a hipocaliémia e anti-hipertensivo (Bisignano & Bruyette, 2012; Harvey & Refsal, 2012).

A dose recomendada varia entre 2-4 mg/kg, por via oral a cada 24 horas. No entanto, alguns autores alertam para o facto de doses de 4 mg/kg poderem causar efeitos adversos, como

anorexia, vômito e diarreia (Galac, & Kooistra, 2011; Harvey & Refsal, 2012). Deve iniciar-se o tratamento sempre com a dose mais baixa e ter em conta que o uso prolongado pode ter o efeito contrário, ou seja, levar ao desenvolvimento de hipercaliémia e hiponatrémia. Nestas situações o uso deve ser interrompido (Ramsey, 2008).

É muito improvável que a utilização exclusiva da espironolactona seja suficiente para normalizar os níveis de potássio, no entanto, ela é muito eficaz no controlo dos sinais associados à polimiopatia hipocaliémica (Harvey & Refsal, 2012).

3.7.1.2 Tratamento da hipertensão

3.7.1.2.1 Amlodipina

No caso de a hipertensão persistir, mesmo após administração de um antagonista da aldosterona, deve associar-se um anti-hipertensivo ao tratamento (Galac et al., 2010).

Os objetivos da terapêutica anti-hipertensiva baseiam-se na manutenção do apetite, na manutenção do peso e em evitar o aparecimento de lesões tecidulares (Stepien, 2011).

A amlodipina é o fármaco de eleição para o tratamento da hipertensão felina e é um bloqueador dos canais de cálcio que induz vasodilatação da arteríola aferente do glomérulo renal (Jepson, Brodbelt, Elliott & Syme, 2007; Harvey & Refsal, 2012). A sua eficácia e segurança no tratamento da hipertensão foi demonstrada em vários estudos e além de ser extremamente eficaz na redução da tensão arterial, a amlodipina também se revelou eficaz na diminuição da proteinúria (Jepson et al., 2007; Stepien, 2011).

Vários estudos têm sido realizados sobre o efeito da amlodipina no tempo de sobrevivência de felinos hipertensivos, no entanto, os resultados são controversos. Alguns estudos defendem que não existe qualquer benefício outros defendem que existe uma melhoria da qualidade de vida dos felinos hipertensivos tratados com amlodipina e consequentemente do tempo de sobrevivência (Jepson et al., 2007).

A dose recomenda para felinos é de 0.625-1.25 mg/gato, administrada oralmente a cada 24 horas e, apesar de a maioria dos gatos responderem positivamente à medicação, isto é, tornarem-se normotensos, em alguns casos é necessários utilizar uma dose mais elevada (Harvey & Refsal, 2012). O aumento da dosagem deve ser feito gradualmente, iniciando-se o tratamento sempre com a dose mais baixa e, caso a hipertensão persista, passar para uma dose mais elevada (Jepson et al., 2007; Ramsey, 2008). Desta forma, a medição da pressão arterial durante o tratamento é essencial para o ajuste das dosagens, até porque nestes pacientes a hipertensão pode ser, ou tornar-se, refratária ao tratamento (Ash et al., 2005; Ramsey, 2008; Harvey & Refsal, 2012). Nos casos mais complicados pode ser necessário passar para tomas bi-diárias (BID) (Ramsey, 2008).

É importante referir que o tratamento da hipertensão torna-se urgente, caso no momento do diagnóstico sejam detetadas lesões em órgãos alvo (ex: descolamento da retina) (Stepien, 2011).

Alguns efeitos secundários deste fármaco são: a letargia, hipotensão e inapetência (Ramsey, 2008).

3.7.2 Tratamento cirúrgico

Como referido anteriormente, o tratamento cirúrgico, mais propriamente a adrenalectomia unilateral, é o tratamento de eleição em felinos com hiperaldosteronismo primário por tumores unilaterais, pois nestas situações a adrenalectomia só por si é potencialmente curativa, levando à remissão completa da hipocaliémia e da hipertensão (Galac et al., 2010; Harvey & Refsal, 2010; Galvao & Chew, 2011). É contudo importante que não existam evidência de metástases, nem outros critérios de exclusão para a realização da adrenalectomia (Javadi et al., 2005; Harvey & Refsal, 2010). A adrenalectomia também não é indicada se a massa adrenal for benigna, pequena, inativa a nível hormonal e que não invada as estruturas envolventes (Galvao & Chew, 2011). No entanto, se a massa adrenal benigna crescer continuamente deve ser retirada, uma vez que representa um risco para o paciente (Smith et al., 2012).

3.7.2.1 Adrenalectomia

Apesar de ser o tratamento de eleição para a maioria dos casos, alguns autores (Harvey & Refsal, 2012) defendem que a adrenalectomia é um procedimento associado a uma elevada taxa de mortalidade. Estes autores referem que em 33% dos casos reportados, os pacientes faleceram, muitas vezes devido a hemorragias graves da veia cava. No entanto, estão descritos vários casos de sucesso, incluído um em que se realizou a remoção de um carcinoma adrenal fortemente aderente à veia cava (Rose et al, 2007), apesar da invasão da veia cava ser considerada um contraindicação para realização da cirurgia (Ash et al., 2005; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Para que tudo corra da melhor forma, alguns cuidados pré-cirúrgicos devem ser considerados: a hipocaliémia deve ser controlada previamente e durante a cirurgia; e em gatos com hiperaldosteronismo acompanhado de hiperprogesteronismo ou hipercortisolémia, deve haver um maneio médico prévio no sentido de se suprimir a progesterona, os glucocorticóides e os mineralocorticóides, pois estes pacientes apresentam um risco acrescido para complicações cirúrgicas como sépsis, tromboembolismo ou deiscência de suturas. O trilostano e o aminoglutetimida já foram testados com este objetivo,

num animal com hiperaldosteronismo e hiperprogesteronismo, mas sem sucesso terapêutico (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011; Harvey & Refsal, 2012).

Relativamente à técnica cirúrgica, existem dois acessos cirúrgicos possíveis para a realização da adrenalectomia: o acesso medioventral e o acesso paracostal. Ambos apresentam vantagens e desvantagens. O acesso medioventral permite uma melhor exploração da cavidade abdominal e consequentemente maior facilidade na pesquisa de metástases ou invasão dos vasos adjacentes; no entanto, expor e remover a adrenal neste acesso pode ser mais difícil. O acesso paracostal permite um melhor acesso à adrenal; no entanto, não permite uma boa visualização dos restantes órgão e, consequentemente, de metástases, pelo que este acesso deve ser utilizado apenas em tumores unilaterais sem evidência de metástases (Fossum, 2007).

Independentemente do acesso cirúrgico sabe-se que, devido à sua cápsula ser contínua com a túnica externa da veia cava, a remoção da adrenal direita é ligeiramente mais difícil do que a da adrenal esquerda (DeClue et al., 2005).

Após a cirurgia, a suplementação com potássio só é necessária caso a concentração sérica de potássio se encontre abaixo das 3 mmol/L; caso contrário a fluidoterapia com NaCl 0.9% é suficiente (Galac et al., 2010). Pode, no entanto, ser necessário o aumento da ingestão de sódio a fim de evitar a hipercaliémia, que pode ocorrer devido à supressão crónica da produção de aldosterona a que a adrenal contralateral esteve anteriormente sujeita (Galac et al., 2010). O mesmo princípio se aplica em relação à hipercolesterolémia, pelo que pode ser necessário a administração de fludrocortisona. No entanto, nos casos de HAP reportados até à data, este fenómeno não ocorreu e como tal, esta não foi utilizada (Galac et al., 2010, Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Após realização da cirurgia os sintomas regridem rapidamente. Encontra-se descrito um caso clínico em que uma semana após a cirurgia, o animal já se encontrava normocaliémico. Em relação à hipertensão, este mesmo animal que tinha sido hipertenso durante 19 meses, 10 semanas após a cirurgia já se encontrava normotenso (Smith et al., 2012).

O prognóstico é extremamente favorável se não surgirem complicações pós-cirúrgicas e parece ser igualmente favorável, quer se trate de um carcinoma ou de um adenoma adrenal (Ash et al., 2005).

Contudo, é importante ter em conta que, devido à sua relação com estruturas delicadas, tendência para ocorrência de metástases, cuidados pré e pós-cirúrgicos necessários, a adrenalectomia é desafiante pelo que deve ser meticulosamente planeada (Mayhew, 2012).

3.7.2.2 Adrenalectomia laparoscópica

A adrenalectomia laparoscópica é uma técnica que combina simultaneamente as vantagens do acesso paracostal e medioventral, isto é, permite simultaneamente boa exposição abdominal e bom acesso adrenal (Mayhew, 2012). Trata-se da técnica de eleição para o tratamento de pacientes humanos com hiperaldosteronismo primário unilateral e em gatos encontra-se também indicada para esta situação (Mayhew, 2012; Smith et al., 2012). Recentemente foi reportado, pela primeira vez, um caso de um felino com um adenoma adrenal removido por laparoscopia (Smith et al., 2012).

Segundo Mayhew (2012), a chave para o sucesso da adrenalectomia laparoscópica consiste em remover por este método tumores com diâmetro até 3-4 cm, sem invasão vascular. Tumores de diâmetro maior e/ou com invasão vascular têm indicação para cirurgia aberta.

As vantagens desta técnica em relação ao método convencional são sobretudo boa visualização da adrenal e da cavidade abdominal e boa recuperação pós-cirúrgica, uma vez que a dor associada à incisão dos músculos paramedianos e à retração e compressão dos órgãos deixa de existir. A recuperação é tão rápida, que a maioria dos animais recebe alta cerca de 3-4 dias após a cirurgia (Mayhew, 2012; Smith et al., 2012). Embora este aspeto ainda não tenha sido cientificamente comprovado em felinos (Smith et al., 2012), num estudo realizado em cães (Peláez, Bouvy & Dupré, 2008), comprovou-se que a dor associada ao pós-cirúrgico era menor e o retorno à atividade normal acontecia mais rapidamente nos animais intervencionados por laparoscopia. O mesmo estudo referiu que de dezassete cães e três gatos intervencionados por esta técnica, todos receberam alta, no entanto, e apesar da taxa de sobrevivência ser boa, as complicações pós-cirúrgicas mantiveram-se.

Por todas as razões referidas, a adrenalectomia por laparoscopia parece ser um método eficaz para o tratamento de neoplasias adrenais unilaterais em pequenos animais (Smith et al., 2012). No entanto, apesar de todas as suas vantagens, é um método que atualmente não se encontra facilmente acessível na medicina veterinária, uma vez que o equipamento é dispendioso e implica pessoal especializado para o manusear.

3.7.2.3 Complicações cirúrgicas

As complicações cirúrgicas associadas à adrenalectomia estão presentes quer se utilize a técnica convencional quer se utilize a laparoscopia (Peláez et al., 2008; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Um estudo recente (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011) reuniu dados referentes a dezassete adrenalectomias realizadas em felinos e concluiu que em oito surgiram complicações cirúrgicas. Desses animais, seis tiveram hemorragia abdominal, um insuficiência renal

aguda, um desenvolveu sépsis e um outro desenvolveu tromboembolismo. Estas complicações causaram a morte a seis animais. Em outro estudo (Smith et al., 2012), reuniram dados referentes a dezoito casos onde se realizou adrenalectomia lateral e concluíram que seis desses animais faleceram, cerca de uma semana após a intervenção, de complicações cirúrgicas que incluíam hemorragia e sépsis.

Desta forma, pode considerar-se a hemorragia abdominal como a complicação mais frequente da adrenalectomia, o que se deve à proximidade da glândula adrenal dos grandes vasos abdominais e também à má oclusão de pequenos vasos, que envolvem tumores altamente vascularizados, que continuam a sangrar no pós-cirúrgico (Fossum, 2007; Galvao & Chew, 2011). O tamanho da massa a remover e o facto de haver invasão vascular aumentam consideravelmente este risco (Galvao & Chew, 2011).

III-Hiperaldosteronismo primário felino: estudo retrospectivo

1 Objetivos

Este estudo teve como objetivos a caracterização, quanto à apresentação clínica, alterações laboratoriais presentes, testes de diagnóstico realizados, decisão terapêutica e evolução clínica, de uma amostra de quatro felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário.

2 Materiais e métodos

Foram recolhidos quatro casos clínicos de felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário, em quatro estabelecimentos veterinários distintos. As fichas clínicas desses animais foram estudadas e foi selecionada a informação mais relevante para a doença em estudo. Alguns parâmetros foram avaliados segundo um estudo descritivo, onde se determinaram as frequências relativas e absolutas das variáveis, utilizado como ferramenta o programa informático Microsoft Office Excel 2013. Devido à falta de informação nas fichas clínicas, nomeadamente ausência de valores das várias análises efetuadas, outros parâmetros foram analisados utilizando apenas métodos comparativos dos diferentes tipos de resultados e abordagens.

Os parâmetros analisados foram o género, a idade, a raça, o estímulo iatrogénico, a apresentação clínica, as alterações laboratoriais, os testes de diagnóstico realizados, a opção terapêutica, as complicações clínicas que surgiram e o tempo de sobrevivência, quando aplicável.

Todos os dados relevantes presentes nas fichas clínicas da amostra em estudo encontram-se no Anexo 1.

3 Resultados

3.1 Caracterização da amostra

A amostra estudada foi constituída por quatro felinos, dos quais 75% (3/4 felinos) eram do sexo masculino e 25% (1/4 felinos) eram do sexo feminino.

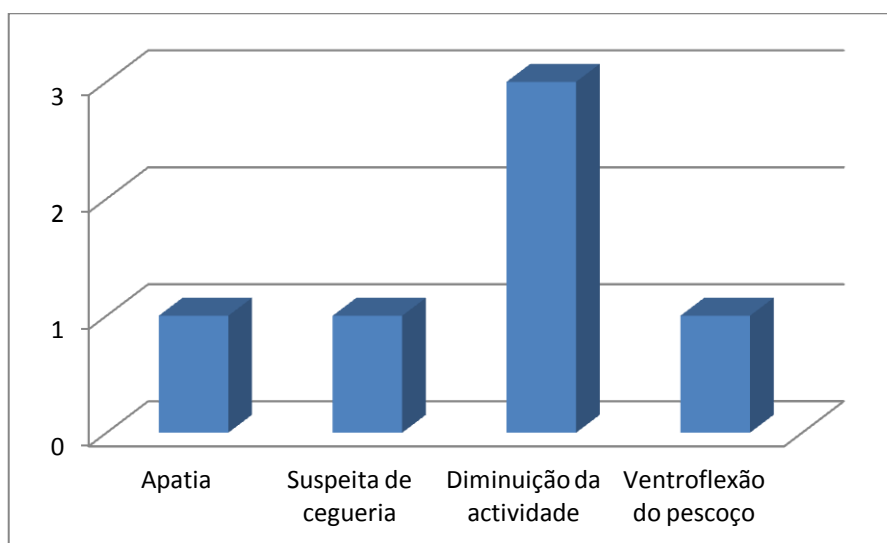
Relativamente à raça, apenas um animal era da raça Persa, os restantes não tinham raça determinada.

A idade dos pacientes variou entre os 10 e os 14 anos, sendo a média de idades de 11,8 anos ($\pm 1,7$ anos).

3.2 Estímulo iatrotópico

O estímulo iatrotópico mais frequente foi a diminuição da atividade, com uma frequência absoluta de três em quatro casos na amostra em estudo. Outros estímulos presentes foram a apatia, a suspeita de cegueira e a ventroflexão do pescoço, com frequência absoluta de um caso cada (Gráfico 1). De salientar que, no caso 1 o estímulo iatrotópico foi simultaneamente diminuição da atividade e suspeita de cegueira; no caso 3, foi diminuição da atividade e o ventroflexão do pescoço.

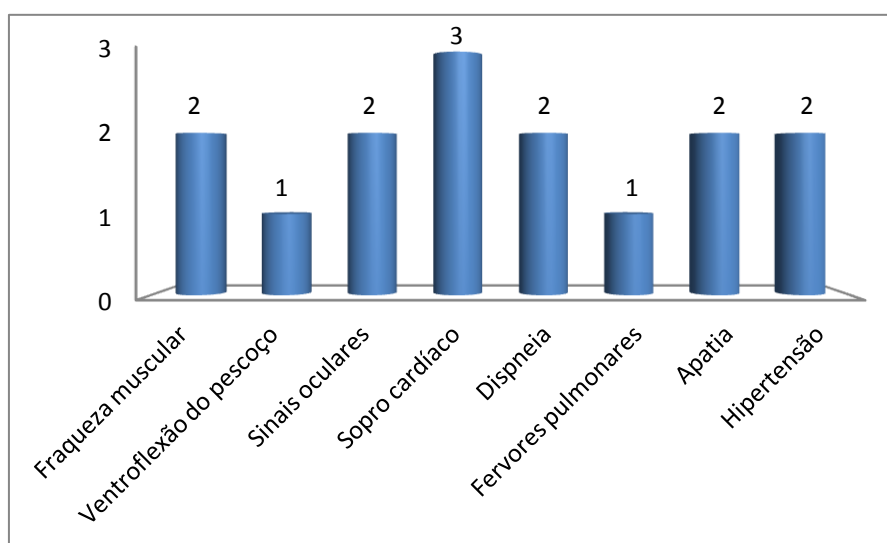
Gráfico 1-Frequência absoluta dos estímulos iatrotópicos da amostra.



3.3 Sinais Clínicos

O sopro cardíaco foi o sinal clínico mais frequente na amostra. Com a mesma frequência absoluta, de dois casos em quatro, seguiram-se a fraqueza muscular, as alterações oculares, a hipertensão, a apatia e a dispneia. Os sinais menos frequentes foram a ventroflexão do pescoço e os fervores pulmonares (Gráfico 2).

Gráfico 2- Frequências absoluta dos sinais apresentados no exame clínico.



De referir que em relação aos sinais oculares, o felino 1 apresentava hifema e descolamento da retina (Figura 5) e o felino 3 apresentava uveíte.

Figura 5- Gato 1 com hifema e descolamento da retina. Foto original, gentilmente cedida pela Dra. Ana Clotilde Alves.



3.4 Alterações laboratoriais

Uma vez que os animais da amostra foram seguidos em locais diferentes, os exames laboratoriais terão também sido realizados em laboratórios diferentes e não foram os mesmos em todos os casos. Desta forma, a análise das alterações laboratoriais por métodos estatísticos não é possível. No entanto, alguns aspetos presentes nas fichas clínicas consultadas devem ser salientados.

O perfil hematológico foi estudado em todos os pacientes, mas apenas o caso 1 e 2 apresentavam alterações (Tabela 3)

Tabela 3- Perfil hematológico da amostra em estudo.

Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Policitémia Linfopénia Monocitopénia Eosinopénia	Eosinofilia	Sem alterações	Sem alterações

Quanto ao perfil bioquímico, nenhum dos casos apresentava alterações significativas nos parâmetros avaliados no momento do diagnóstico, nomeadamente, na ureia, creatinina, alanina transaminase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, glucose, colesterol, proteínas totais e albumina.

Um dos animais estudados apresentava alcalose metabólica (Anexo 2).

Em dois animais foi realizado um ionograma completo, nos restantes os dados presentes nas fichas clínicas referiam apenas o doseamento do potássio. Todos os animais apresentavam hipocaliémia e um apresentava simultaneamente hipernatrémia ligeira (Tabela 4).

Tabela 4- Resultados dos ionogramas efetuados nas amostras em estudo.

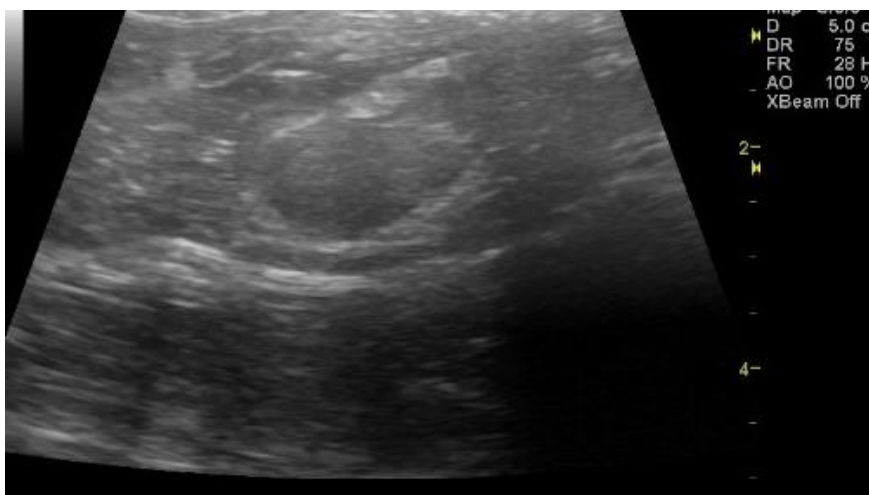
Caso Clínico	K (mmol/L)		Na (mmol/L)		Cl (mmol/L)	
	Valor	Valor ref.	Valor	Valor ref.	Valor	Valor ref.
1	2,7↓	3.5-5.2	154	138-162	127	108-128
2	2,7↓		169↑		126	
3	2,8↓		ND		ND	
4	2.5↓		ND		ND	

Legenda: ND- Não determinado

3.5 Alterações imagiológicas

Em três dos casos em estudo (3/4) foi verificada a existência de massas adrenais, sendo que em dois deles a presença destas massas foi posteriormente confirmada durante a cirurgia, as mesmas foram extirpadas e analisadas por histopatologia. No felino 3, foi detetada ecograficamente a presença de uma massa na adrenal direita, no entanto, a natureza da mesma não foi determinada (Figura 6). Quanto ao felino 4, os clínicos identificaram aumento bilateral das adrenais, sem evidência de massas, suspeitando de hiperplasia adrenal bilateral, no entanto, este diagnóstico nunca foi confirmado por histopatologia.

Figura 6- Massa adrenal direita detetada no felino 3. Foto original, gentilmente cedida pela Dra. Marta Ameixoeira.



3.6 Diagnóstico de hiperaldosteronismo primário

O teste de diagnóstico de hiperaldosteronismo mais utilizado nos casos clínicos estudados foi o doseamento de aldosterona (3/4 casos). Apenas em um caso foi pedido o doseamento da atividade da renina plasmática, para determinação do rácio aldosterona: renina.

Todos os casos apresentavam valores de aldosterona elevados (Tabela 5). No caso 2, para além da concentração de aldosterona elevada, o valor de renina encontrava-se diminuído e o rácio aldosterona renina elevado.

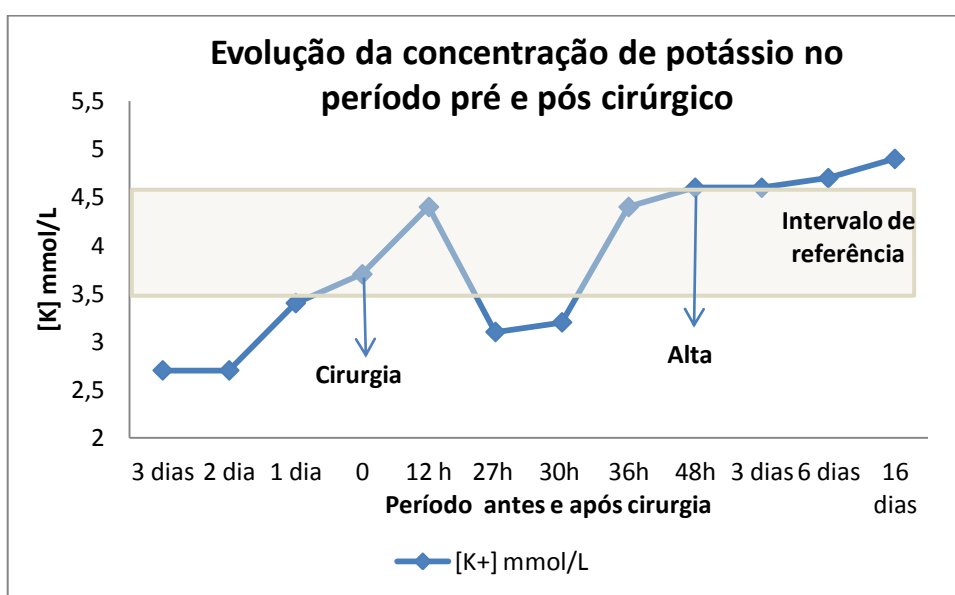
Tabela 5- Testes de diagnóstico de hiperaldosteronismo efetuados na amostra.

Aldosterona		Renina		RAR	
	Valor (pg/ml)	Valor ref. (pg/ml)	Valor (ng/ml/h)	Valor ref. ng/ml/h	Valor ref.
Caso 1	505 ↑	15-102	ND	0.4-1.9	ND
Caso 2	310↑		0.15↓		20,67↑
Caso 3	133↑		ND		ND
Caso 4	415↑		ND		ND
					0.3-3.8

3.7 Tratamento aplicado e tempo de sobrevivência

Confirmado o diagnóstico de HAP, em conjunto com os proprietários dos animais, os clínicos decidiram qual a abordagem terapêutica mais adequada a cada caso. No caso 1 optou-se pela extirpação da massa adrenal. Após se controlarem os sinais clínicos, através da suplementação com cloreto de potássio IV, administração de espironolactona e amlodipina, os sinais clínicos regrediram e três dias após início da terapêutica o animal foi intervencionado. Cerca de 36 horas após a cirurgia, os valores de potássio estabilizaram e posteriormente o animal recebeu alta (Gráfico 3).

Gráfico 3- Evolução da concentração de potássio no caso 1.



No caso 2, a opção terapêutica também foi a cirurgia, tendo os clínicos realizado previamente a estabilização dos sinais clínicos com suplementação oral e IV de potássio, espironolactona e medicação cardíaca. Foi necessário cerca de um mês até o animal se encontrar estável para a intervenção cirúrgica e 4 dias após ter sido intervencionado acabou por falecer de complicações pós-cirúrgicas. No caso 3, por razões económicas, a opção terapêutica foi o tratamento médico. Durante o primeiro ano de tratamento os valores de potássio sérico mantiveram-se um pouco baixos, mas posteriormente estabilizaram. No caso 4, por se tratar muito provavelmente de hiperplasia adrenal bilateral, a única opção terapêutica foi o tratamento médico. Nos dois felinos submetidos a intervenção cirúrgicas, as massa adrenais removidas foram submetidas a exame histopatológico. No caso 1 foi confirmado que se tratava de “adenoma do córtex adrenal com elevado grau de diferenciação, pelo que seria de esperar capacidade secretora das células neoplásicas, com sintomas de hiperaldosteronismo e que o problema deverá ter ficado resolvido com a

remoção, atendendo ao carácter benigno da lesão”. No felino 2 confirmou-se que apresentava carcinoma adrenocortical, de baixo grau de malignidade.

Relativamente às complicações que surgiram após o diagnóstico, é de salientar que o caso 1 e 3 desenvolveram posteriormente insuficiência renal. Oito meses após o diagnóstico de HAP, o felino 1 apresentava sinais de desidratação, anorexia, vômito e prostração e foi diagnosticado com insuficiência renal. No caso 3 as complicações surgiram cerca de 17 meses após o diagnóstico da doença. Ambos foram submetidos a eutanásia.

Quanto ao tempo médio de sobrevivência da amostra (Tabela 6), podemos verificar que o caso 3, que recebeu tratamento médico para controle dos sintomas, foi o que sobreviveu por mais tempo. Dos animais submetidos a cirurgia, o caso 1 foi o segundo a sobreviver por mais tempo, já o caso 2 sobreviveu apenas 4 dias após a intervenção cirúrgica, falecendo devido a complicação pós-cirúrgicas, mais especificamente, hemorragia abdominal. Relativamente ao caso 4, o animal continua vivo e estável 10 meses após o diagnóstico.

Tabela 6- Tempo médio de sobrevivência em função do tratamento aplicado.

	Tempo de sobrevivência	Alteração adrenal presente	Tratamento aplicado	Causa da morte
Caso 1	9 meses	Adenoma	Cirúrgico	Eutanásia
Caso 2	4 dias	Carcinoma	Cirúrgico	Complicações cirúrgicas
Caso 3	32 meses	Massa adrenal	Sintomático	Eutanásia
Caso 4	10 meses	Hiperplasia adrenal	Sintomático	Não aplicável

4 Discussão

Neste estudo verificou-se que 75% dos felinos da amostra eram do sexo masculino e 25% do sexo feminino. Segundo Harvey & Refsal (2012) e Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) não existem evidências de predisposição de género para o hiperaldosteronismo primário, pelo que a discrepância de resultados obtidos em relação ao descrito estará relacionada com o facto de a amostra ser pequena. O mesmo se passa em relação à raça, uma vez que não existe evidência de predisposição rásica (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011), no entanto, na amostra em estudo os felinos eram maioritariamente de raça indeterminada.

A idade da amostra variou entre 10 e os 14 anos, o que se encontra de acordo com a bibliografia que refere que o HAP afeta sobretudo felinos de idade média a avançada (Galac et al., 2010), encontrando-se reportados casos cujas idades variam entre os 5 e os 20 anos (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Quanto à idade média da amostra de 11,8 anos, ficou ligeiramente abaixo do expectável de 13 anos, segundo Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) e ligeiramente acima dos 11 anos referidos por Harvey & Refsal (2012). Estas pequenas diferenças são contudo irrelevantes, uma vez que a amostra era pequena e as idades dos casos estudados encontram-se próximas da média esperada e dentro do intervalo referido na literatura.

A diminuição da atividade foi o estímulo iatrotópico mais frequente na amostra em estudo, referido em três dos quatro casos estudados. No caso 1 os donos referiram que a diminuição da atividade do animal se manifestou sobretudo na dificuldade em saltar para superfícies. Já no caso 3 os donos referiram que a diminuição da sua atividade se acompanhava por ventroflexão do pescoço. Tanto a dificuldade em saltar como a ventroflexão do pescoço são episódios de fraqueza muscular, frequentemente referidos pelos donos de animais diagnosticados com HAP e que levam à diminuição da atividade. As alterações oculares, tais como cegueira súbita, midríase e hifema, também são frequentemente detetadas pelos donos destes animais (Bisignano & Bruyette, 2011) e foram referidas pelos donos do felino 1, que notaram que por vezes o animal embatia em objetos, o que indicava possível cegueira.

Ao exame clínico o sinal mais observado (3/4 gatos) foi o sopro cardíaco. Contudo, este é um sinal clínico secundário ao hiperaldosteronismo e pode estar relacionado quer com a hipertensão, quer com possíveis lesões induzidas pela aldosterona no tecido cardíaco. Jepson (2011) refere que alterações cardíacas, tais como hipertrofia do ventrículo esquerdo, estão presentes em 74-85% dos felinos hipertensos. Em dois dos casos em estudo (1 e 2) a hipertensão arterial sistémica foi confirmada, assim como alterações cardíacas por meio de imagiológicos, nos restantes (3 e 4) a pressão arterial não foi medida. Sabe-se também que a aldosterona em excesso induz o aparecimento de lesões permanentes no tecido cardíaco, tais como hipertrofia e fibrose (Connell et al., 2008), que resultam diretamente da ação da

aldosterona nos miócitos e que são independentes do valor da pressão arterial (Milliez et al., 2005). É importante referir que o felino 4 apresentava sopro cardíaco ao exame clínico; no entanto, já tinha sido previamente diagnosticado com cardiomiopatia hipertrófica e encontrava-se em tratamento (benazepril e aspirina). A dispneia também pode ser considerada um sinal secundário, neste caso associado às alterações cardíacas, assim como os ferveres pulmonares. Dos sinais característicos de hiperaldosteronismo, a fraqueza muscular (2/4 gatos), a hipertensão (2/4 gatos) e as alterações oculares (2/4 gatos) foram as manifestações mais frequentes, seguidas da ventroflexão do pescoço (1/4 gatos). A fraqueza muscular é um dos sinais mais frequentes neste estudo; no entanto, o resultando fica um pouco aquém do referido na literatura. Se considerarmos Djajadiningrat-Laanen et al. (2011), em dezanove casos reportados de felinos com HAP todos apresentavam fraqueza muscular. Já Ash et al. (2005) referem que em treze casos estudados, onze apresentavam fraqueza muscular, pelo que o resultado obtido fica um pouco fora do esperado. Pode colocar-se a hipótese de a fraqueza muscular não ter sido detetada no exame clínico, sobretudo no caso 2, no qual os donos notaram uma diminuição da atividade do animal, isto se tivermos em conta que todos felinos foram mais tarde diagnosticados com hipocaliémia. A prevalência de hipertensão arterial sistémica em felinos com HAP também é muito elevada: num estudo é apontada uma prevalência de vinte e seis casos em trinta (Reusch et al., 2010) e num outro, uma prevalência de doze casos em treze (Ash et al., 2005). No presente estudo, a pressão arterial foi medida apenas no caso 1 e no caso 2 e em ambos se encontrava elevada. A medição da pressão arterial é fundamental para encaminhar o clínico mais rapidamente para um diagnóstico correto. Relativamente às alterações oculares, o caso 1 apresentava, no olho direito, cegueira induzida por descolamento da retina e hifema, uma consequência da hipertensão sistémica e bastante comum nestes animais. O felino 3 desenvolveu posteriormente um episódio de uveíte, possivelmente hipertensiva, contudo não existe registo de medição da pressão arterial.

De forma geral, as alterações laboratoriais mais relevantes na amostra estudada foram a presença de hipocaliémia em todos os animais, hipernatrémia em um caso, alcalose metabólica em outro e ausência de alterações no perfil bioquímico em todos os casos estudados. Relativamente ao perfil hematológico, os resultados obtidos foram variáveis: em dois animais estudados não se verificaram alterações hematológicas e nos restantes estas foram distintas. No caso 2 a única alteração presente foi eosinofilia. No caso 1 verificou-se a existência de policitémia ligeira, que poderá ser devido a alguma desidratação existente, eosinopénia, linfopénia ligeira e monocitopénia. A linfopénia e a eosinopénia podem estar associadas ao stress (Cough, 2007). Contudo, a bibliografia consultada refere que não existem alterações hematológicas típicas do HAP (Harvey & Refsal, 2012), tal como foi demonstrado em um estudo conduzido por Andrew et al. (2005), onde numa amostra de treze casos diagnosticados com HAP, nenhum apresentava alterações hematológicas.

Os parâmetros bioquímicas de nenhum dos casos apresentaram alterações dignas de registo no momento do diagnóstico e, apesar do aumento da creatina quinase parecer ser uma alteração bioquímica presente em felinos com HAP, na amostra em estudo este parâmetro não foi avaliado em nenhum caso, pelo que não é possível retirar conclusões. A hiperglicémia, por resistência à insulina, também é uma alteração frequente em felinos com HAP, tendo sido identificada em todos os pacientes na qual a glucose foi doseada (DeClue et al., 2005; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). Contudo, nos 4 casos clínicos estudados nesta dissertação, nenhum apresentou aumento na concentração de glucose.

O ionograma foi realizado em todos os animais e todos eles apresentavam hipocaliémia. O caso 2 apresentava, para além de hipocaliémia, hipernatrémia, o que apesar de fisiologicamente parecer muito provável ocorrer, na prática não é muito comum. A hipernatrémia associada ao hiperaldosteronismo é considerada um achado raro, que foi detetado apenas em um de dezassete felinos diagnosticados com HAP (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011). A hipernatrémia não é assim tão frequente, pois a expansão do volume extracelular decorrente do excesso de aldosterona, provoca um efeito negativo na retenção de sódio (Feldman & Church, 2010).

Em um dos casos foi detetada a presença de alcalose metabólica, embora a concentração de cloro não tenha sido determinada. A alcalose metabólica surge em felinos com HAP devido à perda de hidrogénio induzida pela aldosterona (DiBartola & Morais, 2012) e sabe-se que, em felinos, é comum existir simultaneamente hipoclorémia e alcalose metabólica (Ha et al., 2012).

Foram realizadas ecografias abdominais a todos os animais deste estudo, sendo que em três deles foram detetadas massas adrenais unilaterais e num deles, aumento bilateral das adrenais, compatível com hiperplasia adrenal bilateral. No caso 1 e no caso 2, as massas foram removidas através de cirurgia e o exame histopatológico às mesmas, revelou tratar-se de um adenoma adrenocortical e de um carcinoma adrenal, respetivamente. Djajadiningrat-Laanen et al. (2011) referem que os carcinomas adrenocorticais são ligeiramente mais comuns, no entanto, esta hipótese é contrariada por Harvey & Refsal (2012), que referem que as probabilidades são semelhantes. A hiperplasia adrenal bilateral é ligeiramente mais rara (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Para confirmação das suspeitas de hiperaldosteronismo a maioria dos clínicos optou por requisitar apenas o doseamento de aldosterona plasmática. Embora este não seja o meio de diagnóstico mais indicado, pois só por si só não permite a distinção entre HAP e HAS, associado à ecografia pode garantir resultados bastante confiáveis (Harvey & Refsal, 2012). Apesar da determinação do rácio aldosterona: renina ser considerado o teste padrão para o diagnóstico de HAP, quer em Medicina Humana quer em Medicina Veterinária (Galac et al., 2010), a atividade da renina plasmática foi doseada apenas no caso 2. Isto pode dever-se ao facto de a renina ser uma hormona extremamente sensível que necessita de cuidados

específicos na recolha e métodos específicos de análise, o que faz com que esta análise não seja efetuada por todos os laboratórios de veterinária. De qualquer forma, no caso 2 a análise confirmou o diagnóstico de HAP, pois a concentração de aldosterona encontrava-se elevada face à supressão da atividade da renina plasmática e o rácio aldosterona renina encontrava-se também aumentado. Estes resultados indicam que a produção da aldosterona é independente da estimulação pelo SRA (Galac et al., 2010). No caso 3, para interpretarmos a concentração de aldosterona doseada, é importante relembrarmos a importância de comparar a CAP com o valor de potássio. Este animal apresentou um valor de aldosterona ligeiramente aumentado. No entanto, se considerarmos que apresentava também hipocaliémia grave (2,8 mEq/L), este ligeiro aumento da aldosterona pode ser considerado, uma vez que a hipocaliémia é um potente inibidor da síntese de aldosterona. (Javadi et al. 2005). No caso 4, o felino encontrava-se medicado com benazepril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, e mesmo assim apresentava uma elevada concentração de aldosterona plasmática, o que suporta ainda mais a hipótese de o diagnóstico de hiperplasia adrenal bilateral estar correto.

Após o diagnóstico, as opções terapêuticas adotadas pelos clínicos foram variadas, assim como os resultados obtidos. No caso 1, o plano de tratamento instituído foi a estabilização dos níveis de potássio e controlo da hipertensão com o objetivo de submeter o animal à adrenalectomia. Este é o procedimento padrão para o tratamento de HAP causado por tumores unilaterais, no caso de não existirem as contraindicações anteriormente referidas nesta dissertação (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011; Smith et al., 2012). A evolução pós-cirúrgica foi muito boa: cerca de trinta e seis horas após a cirurgia a concentração sérica de potássio encontrava-se dentro do limite de referência, assim como a pressão arterial, e dois dias após a cirurgia o animal recebeu alta. Este cenário supera o expectável, uma vez que a maioria dos casos reportados requer no mínimo seis dias para que se estabeleça a normocaliémia (Bisiagnano & Bruyette, 2012). No caso 2, o controlo da hipocaliémia não foi assim tão rápido, tendo sido necessário cerca de um mês de suplementação oral para estabelecer a normocaliémia e submeter o animal a cirurgia. Este período é coincidente com os resultados obtidos num estudo realizado em treze felinos diagnosticados com HAP, no qual foram necessários de 14 a 149 dias para estabilizar a concentração de potássio (Ash et al., 2005). No caso 3, os clínicos e os proprietários optaram por fazer apenas o tratamento médico. Os valores de potássio mantiveram-se ligeiramente instáveis durante o primeiro ano de tratamento. Existe uma certa tendência para que os valores de potássio destes animais se mantenham ligeiramente baixos, mesmo quando se reajusta a dose de potássio (Ash et al., 2005; Galac et al., 2010). Contudo, neste caso, o sucesso de dosagem foi alcançado após um ano de terapêutica. Quanto ao caso 4, respondeu bem ao tratamento desde o início. Segundo a bibliografia, casos de HAP por hiperplasia adrenal respondem melhor ao tratamento, uma vez que a concentração de aldosterona produzida não é tão elevada. Desta

forma, por vezes a utilização isolada de espironolactona é suficiente para normalizar de forma contínua o potássio (Javadi et al.; Galac et al., 2010), o que se verificou no caso estudado, apesar da concentração de aldosterona ter sido das mais altas.

Importa salientar que o tratamento médico é apenas sintomático, (Galac et al., 2010) sendo difícil manter um paciente com valores normais de potássio. Mesmo quando se utilizam doses de suplementação elevadas, a tendência é que a concentração de potássio se mantenha ligeiramente abaixo do normal (Ash et al., 2005; Galac et al., 2010), tal como aconteceu no caso 3 e nos casos 2 e 4, antes de se diagnosticar o HAP e se aplicar tratamento adequado. Os resultados deste tipo de terapêutica parecem ser mais satisfatórios em felinos com hiperaldosteronismo primário causado por hiperplasia adrenal bilateral, tal como se verificou, o que se relaciona com o facto de nestes animais a doença não ser tão agressiva, pois a quantidade de aldosterona segregada não é tão elevada como acontece em tumores adrenais, e desta forma é mais fácil manter a normocaliémia com a utilização isolada de antagonistas da aldosterona ou em associação com doses baixas de potássio (Javadi et al., 2005; Galac et al., 2010).

Em dois dos casos estudados, caso 1 e 3, os animais desenvolveram posteriormente insuficiência renal. Na literatura estão descritos vários casos como os estudados neste trabalho, em que no momento do diagnóstico de HAP os felinos apresentavam parâmetros renais normais que no decorrer da doença aumentaram (Javadi et al., 2005; Renschler & Dean, 2009). O hiperaldosteronismo é considerado um mediador da progressão da doença renal, devido às alterações estruturais induzidas pela aldosterona no tecido renal (Galac et al., 2010) e, embora a progressão da doença renal seja mais frequente em animais com hiperplasia adrenal, por supressão parcial da renina (Javadi et al., 2005), no caso clínico de hiperplasia adrenal referido neste estudo, até à data o animal não apresentou sinais de insuficiência renal.

Quanto ao tempo de sobrevivência a partir do momento do diagnóstico, verificou-se que felino 3 foi o que sobreviveu por mais tempo, contabilizando um período de cerca de 32 meses, coerente com o descrito por Smith et al. (2012), que verificaram que os felinos com HAP que recebiam tratamento apenas médico viviam de 2,5 a 32 meses. O mesmo se passa em relação ao caso 4, que até à data perfaz 10 meses diagnosticado com HAP. Em cada cinco casos tratados medicamente quatro sobrevivem, acabando por falecer mais tarde devido a doença renal, tal como aconteceu no caso clínico 3, ou tromboembolismo (Harvey & Refsal, 2012). Quanto ao caso 1 e caso 2 sobreviveram respetivamente, 9 meses e 4 dias após início da terapêutica. Ambos foram submetidos a intervenção cirúrgica, mas o felino 2 acabou por falecer cerca de 4 dias após a intervenção devido a complicações pós-cirúrgicas, nomeadamente hemorragia abdominal. Segundo Smith et al. (2012) a prevalência de complicações cirúrgicas na adrenalectomia é elevada. Em dezoito animais intervencionados seis faleceram no prazo de uma semana após a cirurgia, de complicações

que incluíam hemorragia abdominal e sépsis. Nos casos de sucesso, o tempo de sobrevivência após intervenção cirúrgica e sem complicações, varia entre os 12 a 20 meses. O caso 1 ficou um pouco aquém destes dados, no entanto, isto aconteceu porque o animal foi submetido a eutanásia, devido à insuficiência renal que desenvolveu após o diagnóstico. É de referir que o controlo precoce dos níveis de aldosterona pode prevenir a progressão da doença renal (Verhoek et al., 2011). No entanto, como foi constatado neste estudo, o tempo médio que decorre desde que o animal apresenta os primeiros sinais de HAP até que se faz o diagnóstico definitivo é longo (em média superior a 1 mês), cerca de 1 semana num caso, 1 mês num caso, 3 meses noutro e 1,5 mês noutro, o que poderá ser suficiente para que estabeleçam lesões renais irreversíveis que posteriormente se manifestam. O tempo prolongado até que se estabeleça o diagnóstico está muitas vezes relacionado com o facto de os sinais clínicos serem confundidos com outras doenças, como a insuficiência renal (Verhoek et al., 2011) e com o facto de ainda se considerar o HAP uma doença rara.

4 Conclusão

O estudo retrospectivo e a revisão bibliográfica sobre este tema permitiram à autora desenvolver competência sobre esta doença ainda tão pouco falada.

A autora pôde perceber que os casos estudados apresentavam características muito semelhantes aos casos reportados na bibliografia e pôde também perceber que atualmente ainda se desconhece a real prevalência desta doença, o que faz com que seja considerada uma doença rara e por isso muitas vezes o tempo que decorre até que se estabeleça um diagnóstico correto é muito elevado. Existe também uma certa tendência para que os sinais característicos do hiperaldosteronismo primário sejam associados a outras doenças, como o hipertiroidismo ou a insuficiência renal. Este aspeto foi inclusive demonstrado por um grupo de investigadores, Verhoek, Kooistra & Djajadiningrat-Laanen (2011), que verificaram que em 14 animais diagnosticados inicialmente com insuficiência renal crónica, 6 tinham na realidade hiperaldosteronismo primário. Desta forma, torna-se então imprescindível que a abordagem clínica da população adulta e geriátrica felina se altere, a medição da pressão arterial deve ser considerada um procedimento de rotina e todos os felinos que apresentem hipertensão e/ou hipocaliémia e/ou eventuais massas adrenais e/ou até azotémia devem passar a ser considerados suspeitos de hiperaldosteronismo primário.

As probabilidades de sucesso terapêutico são maiores, quanto mais precoce for o diagnóstico.

5 Bibliografia

- Ash, R.A., Harvey, A.M. & Tasker, S. (2005). Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7, 173-182.
- Atkins, C.E., Lantis, A.C., Ames, M.K. & Gardner, S.Y. (2011). Utility of urinary aldosterone measurement in quantitating RAAS activation. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35, 512-515.
- Benigni, L. (2011). Adrenal glands. In F. Barr & L. Gaschen, *BSAVA Manual of canine and feline ultrasonography*. (pp.147-154). Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association.
- Bisignano, J. & Bruyette, D.S. (2012). Hiperaldosteronismo felino: Reconhecimento e diagnóstico. *Veterinary Medicine*, 107(3), 33-39.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder P. & Stepien R. (2007). Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 542–558.
- Combes, A., Pey, P., Paepe, D., Rosenberg, D., Daminet, S., Putcuyp, I., Bedu, A.S., Duchateau, L., Fornel-Thibaud, P., Benckekroun, G. & Saunders, J.H. (2013). Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 445-457.
- Connell, J.M.C., MacKenzie, S.M., Freel, E.M., Fraser, R. & Davies, E. (2008). A life time of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocrine Reviews*, 29(2), 133–154.
- Cunningham, J.G & Klein, B.G. (2007). The systemic and pulmonary circulations. In J.G Cunningham & B.G. Klein, *Textbook of Veterinary Physiology*. (4th ed.). (pp.242-247). St. Louis: Elsevier.
- Cunningham, J.G & Klein, B.G. (2007). Endocrine glands and their function. In J.G Cunningham & B.G. Klein, *Textbook of Veterinary Physiology*. (4th ed.). (pp.442-444). St. Louis: Elsevier.
- DeClue, A.E., Breshears, L.A., Pardo, I.D., Kerl, M.E., Perlis, J. & Cohn, L.A. (2005). Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenal cortical carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 355–358.
- DiBartola, S.P. (2012). Applied renal physiology. In S.P. DiBartola, *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4th ed.). (pp.41). St. Louis: Elsevier.
- DiBartola, S.P. & Morais, H.A. (2012). Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. In S.P. DiBartola, *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4th ed.). (pp.92-108). St. Louis: Elsevier.
- Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S., Cammelbeeck, S.E., van Laar, K.J.C., Boer, P. & Kooistra, H.S. (2008). Urinary aldosterone to creatinine ratio in cats before and after suppression with salt or fludrocortisone acetate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1283–1288.

- Djadiningrat-Laanen, S., Galac, S. & Kooistra, H. (2011). Primary hyperaldosteronism: expanding the diagnostic net. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(9), 641–650.
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2010). The endocrine glands. In K.M. Dyce, W.O. Sack & C.J. Wensing, *Textbook of veterinary anatomy*. (4th ed.). (pp. 221-222). St. Louis: Elsevier.
- Feldman, E.C & Churc, D.B. (2010). Electrolyte disorders: potassium. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th.ed.). (pp.303-307). St. Louis: Elsevier.
- Fossum, T.W. (2007). Surgery of the endocrine system. In T.W. Fossum, *Small Animal Surgery*. (3rd.). (pp.573-579). St. Louis: Elsevier.
- Frank, P.M. (2013). The Peritoneal space. In D.E.Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th ed.) (pp. 671-675). St. Louis: Elsevier.
- Funder, J.W., Carey, R.M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C.E., Mantero, F., Stowasser, M., Young Jr., W.F., Montori, V.M. (2008). Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(9), 3266–3281.
- Gal, A., Ridge, T. & Graves, T.K. (2009). Effects of twice daily enalapril on serum aldosterone and systolic blood pressure in cats. Illinois: College of Veterinary Medicine, University of Illinois at Urbana-Champaign.
- Galac, S., Reusch, C.E., Kooistra, H.S. & Rijnberk, A. (2010). Adrenals. In A. Rijnberk, H.S. Kooistra (eds.), *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*. (2nd ed.). (pp. 93-154). Hannover: Schlutersch.
- Galvao, J.F.B. & Chew, D.J. (2011). Metabolic Complications of Endocrine Surgery in Companion Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 847–868.
- Gójska-Zygner, O., Lechowski, R. & Zygnier W. (2012). Functioning unilateral adrenocortical carcinoma in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*, 53 (6), 623–625.
- Gandolfi, B. , Gruffydd-Jones, T.J., Malik, R., Cortes, A., Jones, B.R., Helps, C.R., Prinzenberg, E.M., Erhardt, G. & Lyons, L.A. (2012). First WNK4-hypokalemia animal model identified by genome-wide association in burmese cats. *Public Library of Science*, 7, 1-9.
- Goodman, H.M. (2009). Adrenal glands. In H.M. Goodman, *Basic medical endocrinology*. (4th ed.). (pp. 61-75). London: Elsevier.
- Goodman, H.M. (2009). Regulation of salt and water Balance. In H.M. Goodman, *Basic medical endocrinology*. (4th ed.). (pp. 183-190). London: Elsevier.
- Gordon, S.G. & Kittleson, M.D. (2008). Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. In J. E. Maddison, S. W. Page & D.B. Church, *Small Animal Clinical Pharmacology*. (2ed.). (pp. 394-395). London: Elsevier.
- Gough, A. (2007). Haematological findings. In A. Gough, *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. (pp.332-335). Oxford: Blackwell Publishing.

- Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2006). Renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and magnesium; integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume. In A.C. Guyton & J.E. Hall, *Textbook of medical physiology*. (11th ed.). (pp. 365-371) Philadelphia: Elsevier.
- Ha, Y.S., Hopper, K & Epstein, S.E. (2012). Incidence, nature, and etiology of metabolic alkalosis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 847-853.
- Haldane, S., Graves, T.K., Bateman, S. & Lichtensteiger, C.A. (2007). Profound hypokalemia causing respiratory failure in a cat with hyperaldosteronism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(2), 202–207.
- Harvey, A.M. & Refsal, K.R. (2012). Feline hyperaldosteronism. In C.T. Mooney & M.E. Peterson, *BSAVA Manual of canine and feline endocrinology* (4th ed.). (pp. 204-214). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Javadi, S., Slingerland, L.I., van de Beek, M.G., Boer, P., Boer, W.H., Mol, J.A., Rijnberk, A. & Kooistra, H.S. (2004). Plasma renin activity and plasma concentrations of aldosterone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, and α -melanocyte-stimulating hormone in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 625–631.
- Javadi, S., Djajadiningrat-Laanen, S.C., Kooistra, H.S., van Dongen, A.M., Voorhout, G., van Sluijs, F.J., van den Ingh, T.S., Boer, W.H. & Rijnberk, A. (2005). Primary hyperaldosteronism: a mediator of progressive renal disease in cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 28, 85–104.
- Jepson, R.E., Brodbelt, D., Elliott J. & Syme H.M. (2007). Evaluation of the effects of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 402–9.
- Jepson, R.E. (2011). Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(1), 25-34.
- Joffe, H.V., Williams, G.H. & Adler, G.K. (2007). Aldosterone and vascular damage. In R.M. Carey, *Contemporary Endocrinology: Hypertension and Hormone Mechanisms*. (pp.11-126). New Jersey: Humana Press.
- MacKenzie, S.M., Connell, J.M.C. & Davies E. (2011). Non-adrenal synthesis of aldosterone: a reality check. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350, 163-167.
- Mathur, S., Brown, C.A., Dietrich, U.M., Munday, J.S., Newell, M.A., Sheldon, S.E., Cartier, L.M., Brown, S.A. (2004). Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1006-1013.
- Mayhew, P.D. (2012). Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care?. *American College of Veterinary Surgeons*, 2, 389-393.
- Milliez P., Girerd X., Plouin P.F., Blacher J., Safar M.E. & Mourad J.J. (2005). Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1243–1248.
- Peláez, M.J., Bouvy, B.M. & Dupré, G.P. (2008). Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Veterinary Surgery*, 37, 444–453.

- Polzin, D.J. (2010). Chronic Kidney Disease: hypokalemia and potassium depletion. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th.ed.). (pp.2002-2003). St. Louis: Elsevier.
- Queisser, N., Schupp, N., Stopper, H., Schinzel, R. & Oteiza, P.I. (2011). Aldosterone increases kidney tubule cell oxidants through calcium-mediated activation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(11), 1996-2006.
- Ramsey, I. (2008). Small animal Formulary. (6th ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Renschler, J.S., Dean, G.A. (2009). What is your diagnosis? Abdominal mass aspirate in a cat with an increased Na:K ratio. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(1), 69–72.
- Reusch, C.E., Schellenberg, S. & Wenger, M. (2010). Endocrine hypertension in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 335-352.
- Rose, S.A., Kyles, A.E., Labelle, P., Pypendop, B.H., Mattu, J.S., Foreman, O., Rodriguez, C.O. & Nelson R.W. (2007). Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(4), 209-214.
- Schulman, R.L. (2010). Feline primary hyperaldosteronism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 353-359.
- Smith, R.R, Mayhew, P.D & Berent, A.C. (2012). Laparoscopic adrenalectomy for management of a functional adrenal tumor in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(3), 368-372.
- Stepien, R.L. (2010). Pathophysiology of systemic hypertension and blood pressure assessment. In S.J. Ettinger, E.C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th ed.). (pp. 577-582). St.Louis: Elsevier.
- Stepien, R.L. (2011). Feline systemic hypertension: diagnosis and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(1), 35-43.
- Syme, H.M., Fletcher, M.G.R., Bailey S.R. & Elliott, J. (2007). Measurement of aldosterone in feline, canine and human urine. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 202–208.
- Tomaschitz, A., Pilz, S., Ritz, E., Obermayer-Pietsch, B. & Pieber, T.R (2010). Aldosterone and arterial hypertension. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(2), 83-93.
- Verhoek, J.H.P., Kooistra, H.S. & Djajadiningrat-Laanen, S.C. (2011). Hyperaldosteronism: the prevalence and role in cats with chronic kidney disease. Thesis. Utrecht: Department of Veterinary Endocrinology, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University.
- Volk, H., Shihab, N. & Matiasek, K. (2011). Neuromuscular disorders in the cat: clinical approach to weakness. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(11), 837-849.
- Young M. & Funder J.W. (2004). Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology*, 145(7), 3153–3157.
- Zimmer, C., Horauf, A. & Reusch, C. (2000). Ultrasonographic examination of the adrenal gland evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 156-160.

IV- Anexos

Anexo 1- Resumo dos dados relevantes das fichas clínicas dos casos em estudo

Tabela 7-Resumo dos dados relevantes das fichas clínicas dos casos em estudo.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Idade	11 anos	10 anos	12 anos	14 anos
Sexo	M	M	M	F
Raça	Ind	Persa	Ind	Ind
Estímulo iatrotópico	Suspeita de cegueira Diminuição da atividade	Diminuição da atividade	Diminuição da atividade Ventroflexão do pescoço inclinado	Apatia
Apresentação clínica	Sopro cardíaco, sinais oculares, hipertensão e fraqueza muscular.	Sopro cardíaco, dispneia, hipertensão.	Apatia, ventroflexão do pescoço, sinais oculares e fraqueza muscular.	Sopro cardíaco, apatia, dispneia.
Sinais Laboratoriais				
Hemograma	Policitemia ligeira, linfopenia, eosinopenia, monocitopenia	Eosinofilia	N	N
K+	↓	↓	↓	↓
Na+	N	↑	ND	ND
Cl-	N	N	ND	ND
Glucose	N	N	N	N
Ureia	N	N	N	N
Creatinina	N	N	N	N
AST	N	N	N	N
ALT	N	N	N	N
FAS	N	N	N	N
GGT	N	N	N	N
Alb	N	N	N	N
PT	N	N	N	N
Colesterol	N	N	N	N
Aldosterona	↑	↑	↑	↑
Renina	ND	↓	ND	ND
T4	N	N	ND	N
Outras				Alcalose metabólica
Opção terapêutica				
Médica			X	X
Cirúrgica	X	X		
Complicações clínicas após o diagnóstico	Insuficiência renal	Complicações cirúrgicas	Insuficiência renal	Nada a registrar
Tempo de sobrevivência	9 meses	4 dias	32 meses	10 meses

Legenda: Ind- Indeterminada; N-Normal; ND- Não determinado

Anexo 2- Resultado da gasometria realizada.

Tabela 8- Resultado da gasometria realizada no caso 4.

	Valor	Valor de referência
pH	7,45↑	7,36-7,44
HCO₃⁻ (mEq/L)	29,7 ↑	20-24
PaCO₂ (mmHg)	42,7↑	36-40

Legenda: HCO₃⁻- Ião bicarbonato; PaCO₂. Pressão parcial de dióxido de carbono.